

Bakterizide Effekte
simulierter Plasma- und Gewebsspiegel
unterschiedlicher Chemotherapeutika
auf β -Laktamase bildende Gonokokken

Andreas Lukacs

Disbui. München
1988

**Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München**

Vorstand: Prof. Dr. med Dr. h.c. O. Braun-Falco

**Bakterizide Effekte simulierter Plasma-
und Gewebsspiegel unterschiedlicher Chemotherapeutika
auf β -Laktamase-bildende Gonokokken**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von
Andreas Lukacs
aus Freiburg**

1987

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. H.C. Korting

Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr. Dr. h.c. O. Braun-Falco
2. Prof. Dr. G. Ruckdeschel

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv.-Doz. Dr. med. H.C. Korting

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.01.1988

Denen gewidmet,

die mich in den letzten Jahren unterstützt haben

1	Einführung	1
1.1	Gonorrhoe aus klinischer Sicht	1
1.2	Gonorrhoe aus bakteriologischer Sicht	2
1.2.1	Minimale Hemmkonzentration	4
1.2.1.1	Nachteile der "Minimalen Hemmkonzentration"	4
1.3	Therapieschemata	5
1.3.1	Dosisfindungsstudien	7
1.4	In vitro-Modelle	8
2	Versuchsbeschreibung	10
2.1	Untersuchungsmaterial	10
2.2	Chemotherapeutika	10
2.2.1	Cephalosporine	10
2.2.1.1	Cefodizim	11
2.2.1.2	Ceftizoxim	12
2.2.1.3	Cefotiam	13
2.2.1.4	Ceftriaxon	14
2.2.2	Quinolone	14
2.2.2.1	Ofloxacin	15
2.3	In vitro-Modell nach Grasso et al.	15
2.3.1	Flüssigmedium	17
2.3.2	Formelableitung	18
2.3.3	Möglichkeiten der Anwendung des Grasso-Modells	20
2.3.3.1	Volumina, Flußraten, Dosen und Konstanten der einzelnen Chemotherapeutika	20
2.4	Versuchsdurchführung	22
2.4.1	Keimzahlbestimmung	23
2.4.2	Antibiotikumkonzentrationen	24
2.4.3	Antibiotikumkonzentrationsbestimmung am Beispiel Cefodizim	25
2.5	Saugblasenflüssigkeitsspiegel zur Erfassung von Gewebespiegeln	25

3	Ergebnisse	27
3.1	Bakterizider Effekt von Cefodizim bei simulierten Saug- blasenflüssigkeits-, Serum- (i.v. und i.m.) und "Peripheres Kompartiment"-Spiegeln im Vergleich	27
3.2	Gonozider Effekt bei Ceftrizoxim-Plasmaspiegeln	30
3.3	Bakterizide Wirkung bei Cefotiam-Plasmaspiegeln	31
3.4	Dosisabhängige gonozide Wirkung von Ceftriaxon-Plasmaspiegeln	33
3.5	Bakterizider Effekt von Ofloxacin-Serumspiegeln	36
4	Diskussion	38
4.1	Cefodizim	38
4.2	Ceftrizoxim	39
4.3	Cefotiam	39
4.4	Ceftriaxon	40
4.5	Ofloxacin	41
5	Zusammenfassung	43
6	Literaturverzeichnis	44
7	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	58
8	Danksagung	59
9	Lebenslauf	60

1 EINFÜHRUNG

1.1 Gonorrhoe aus klinischer Sicht

Auch heute, im Zeitalter hochwirksamer Chemotherapeutika, stellt die Gonorrhoe eine ernstzunehmende Krankheit dar. Dies nicht nur deshalb, weil sie - neben beispielsweise der Malaria - zu den häufigsten Krankheiten der Erde gehört (146), sondern auch wegen der gefürchteten Komplikationen.

Besonders der chronische Verlauf (länger als ca. drei Wochen), der bei Frauen häufiger auftritt, kann beispielsweise durch Verklebung der Eileiter zur Sterilität führen. Auch eine Vulvovaginitis oder eine Entzündung der Bartholinschen Drüsen wird beobachtet. Durch die oben angesprochene aufsteigende Infektion kommt auch heute des öfteren eine Endometritis vor (19).

Bei der Salpingitis gonorrhoea, die aus einer Endosalpingitis acuta entsteht, finden sich Verschwartungen, welche den Eileiter an Ovarium, Beckenwand oder Uterus fixieren, sowie Eiteransammlungen in der Tube (Pyosalpinx). Schließlich wurden Entzündungen der Eierstöcke und des Bauchfells beschrieben (19).

Beim Mann erkrankt typischerweise der Harnapparat zuerst (19); auch hier gibt es jedoch gefürchtete Komplikationen. Neben einer eitrigen Balanitis, aus der sich eine Phimose entwickeln kann, ist die Gonorrhoe der Geschlechtsorgane erwähnenswert:

die Prostatitis, die Vesiculitis gonorrhoea sowie die Funiculitis und Epididymitis gonorrhoea, die eine Undurchlässigkeit der Nebenhodenkanälchen zur Folge haben kann (19,139). Diese Komplikationen können beim Mann zur Sterilität führen. Schwerwiegende Krankheitsbilder stellen außerdem die Konjunktivitis (110), die Ophthalmia neonatorum (43), die Osteomyelitis im Rahmen einer septischen Arthritis (187) und die Septikämie durch β -Laktamasebildner (159) dar.

Weiter zu erwähnen sind oropharyngeale Gonorrhoe (schwierig zu behandeln, keine Einmaltherapie möglich), die Ophthalmoblenorrhoe (Neugeborene!), die nicht sexuell übertragene Gonorrhoe der Kinder, die gonokokkenbedingten Ulcerationen sowie die disseminierten Krankheitsbilder: Gonokokkensepsis mit ihren möglichen Folgezuständen Monarthritis gonorrhoea und Endocarditis gonorrhoea. Bei diesen treten oft Hauterscheinungen - Maculae, Papulae, Vesiculae, Pustulae - auf (1,18,19,23,46,50,53,82,83,122,149,198).

Die häufigste Form extragenitaler Gonorrhoe jedoch ist die Rektalgonorrhoe bei Frauen und homosexuellen Männern (146).

Die Penizillinära hat diesen Krankheitsbildern viel von ihrem Schrecken genommen. Durch die zunehmende Resistenz der Keime (s.u.) mußte jedoch die Standarddosis nach dem Zweiten Weltkrieg (50.000 I.E.) nach und nach höher angesetzt werden, zuletzt 4,8 Mio I.E. Penizillin G plus 1 g Probenecid oral (121,157).

Seit 1976 sind vollkommen penizillinresistente Stämme beschrieben worden (7,135, 147). Die optimalen Voraussetzungen zur Bildung und Verbreitung dieser Keime bot die beispielsweise auf den Philippinen von Prostituierten praktizierte prophylaktische Einnahme von Chemotherapeutika (36,86,105,106,107). Nun konnten sich diese "Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*", kurz PPNG, schnell ausbreiten (3,4,5,6,36,45,55,57,61,64,85,86,129,131,133,136,137,141,143,160,185,189, 196). Es wurden auch spezielle Plasmide, beispielsweise ein 4,9 Kilobase-Plasmid, mit epidemieartigen Gonorrhoeerkrankungen in Verbindung gebracht (197).

In den letzten Jahren beobachtet man in den USA eine jährliche Steigerungsrate von Infektionen mit PPNG von 100 % (4) ! Penizillinasebildner nachzuweisen dauert über eine Stunde (183) und ist somit in der täglichen Routine vor Behandlung kaum möglich.

Seit kurzem wird außerdem das Auftreten von vollkommen tetrazyklinresistenten Keimen beschrieben, bei denen ebenso wie bei den PPNG die Resistenz plasmidgebunden ist (24).

Dies, sowie das vermehrte Auftreten von "Chromosomal mediated resistant *Neisseria gonorrhoeae*", kurz CMRNG, stellt die Venerologie vor ernsthafte Probleme. Schon wurden Stimmen laut, die das Ende der Einmaltherapie heraufbeschworen (22,54,121). Vielerorts wurden neue Therapieformen gefordert und erprobt (25,27,44,52,54,155,169,178,194).

Glücklicherweise sind besonders in den letzten zehn Jahren hochwirksame, ähnlich dem Penizillin G nur gering toxische, sogar in der Schwangerschaft einsetzbare, β -Laktamase stabile Cephalosporine auf den Markt gebracht worden, die eine breite Anwendung in der "one shot therapy" verheißen (8,25,27,175). Weiterhin interessant sind die preiswerten Gyrasehemmer, hier Ofloxacin, die den Vorteil einer oralen Applikation bieten. Auch hier ist die Einmaltherapie beschrieben (142).

1.2 Gonorrhoe aus bakteriologischer Sicht

Neisseria gonorrhoeae. den Erreger der Gonorrhoe, wies der Breslauer Dermatologe Albert Neisser 1879 zum erstenmal nach. Der gramnegative Diplokokkus hat eine Größe von 0,6 bis 1,0 μm . In der Kultur, er wächst am besten bei 37°C und 3 % - 10 % CO_2 - Spannung, kann er bis zu 1,5 μm groß werden. Vom Kolonietyp her lassen sich fünf Klassen, je nach Farbe, Form, Struktur usw. unterscheiden; es sind jedoch nur zwei Kolonietypen virulent (146). Wesentlich tragen dazu die Pili an der Oberfläche der Keime bei (21,77).

Wichtig zur Differenzierung beispielsweise gegenüber *Neisseria meningitidis* trägt ferner die Zuckervergärung bei:

Neisseria gonorrhoeae kann Glucose vergären, aber nicht Maltose, wie beispielsweise *Neisseria meningitidis*.

Bei Gonokokken ist die Oxidasereaktion positiv; dies kann im bakteriologischen Labor ebenfalls zur Identifikation beitragen.

Penizillinasebildner können mit chromogenem Cephalosporin (134) nachgewiesen werden.

Die erste Chemotherapie zur Behandlung der Gonorrhoe stellten Mitte der dreißiger Jahre die Sulfonamide dar. Gegen diese entwickelte sich jedoch, mitbedingt durch die zu niedrige Dosierung, relativ schnell eine Resistenz, die eine weitere Behandlung mit dieser Substanzklasse unmöglich machte.

Das Penizillin G leitete eine neue Ära ein. Auch bei diesem Antibiotikum ist es durch zu niedrige Dosierung zu Resistenzen gekommen.

Man unterscheidet:

1. Die chromosomal bedingte Resistenz: "Chromosomal mediated resistant *Neisseria gonorrhoeae*" (CMRNG) (30,47,62,78,95,154).
2. Die seit 1976 von Phillips et al. erstmals beschriebenen Gonokokkenstämme, die durch Plasmide (die den Gonokokkus zur Penizillinasebildung befähigen) völlig resistent gegen Penizillin G geworden sind (7,135,147, 184).

Bei den CMRNG handelt es sich um eine langsame Resistenzsteigerung, die vermutlich auf Veränderungen in den Zellmembranen zurückzuführen ist.

Bei den PPNG, die in dieser Arbeit näher untersucht werden, handelt es sich um eine infektiöse Resistenz. Bedingt durch zwei verschiedene Plasmide von 3,2 MDalton bzw. 5,1 kilobase (den "afrikanischen Stämmen") und 4,6 MDalton bzw. 7,2 kilobase (den "fernöstlichen Stämmen"), wird β -Laktamase vom Typ TEM - 1 produziert (40). In den PPNG wurde auch ein Ringchromosom von 24,5 MDalton gefunden, welches offenbar als Transmitter-Plasmid der beiden oben erwähnten fungiert, sowie Plasmide mit 7,4 kilobase (kb), 5,3 kb, 4,9 kb und 4,6 kb, um nur einige zu nennen (26,65,79,143,156). Die Funktion ist nicht in allen Fällen geklärt, teilweise handelt es sich um Bruchstücke.

Neben der klinischen Bedeutung erklärt auch dies die wachsende Aufmerksamkeit, die den β -Laktamase bildenden Gonokokken in den letzten Jahren entgegengebracht wird (29,144,181).



1.2.1 Minimale Hemmkonzentration

Zur Entscheidung, ob ein bestimmtes Chemotherapeutikum zur Behandlung einer bakteriellen Infektion geeignet ist oder nicht, trägt das Antibiogramm bei. In diesem wird geprüft, ob der zu untersuchende Keim bei einer bestimmten Antibiotikumkonzentration auf einem geeigneten Nährboden wächst oder nicht. Für alle Experimente wurde Schokoladenagar benutzt.

Zur Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK) wird zuerst der Nährboden zusammengemischt und autoklaviert. Nachdem der Nährboden auf weniger als 50°C erkaltet ist (Hitzeempfindlichkeit der Chemotherapeutika !), wird zu jeder Agarplatte eine vorher titrierte, definierte Menge an Antibiotika hinzugegeben und gemischt. Nach Erstarren des Agars kann nun die Gonokokkensuspension aufgetragen werden.

Nach 18-stündiger Inkubation bei 36,5°C und 5 % CO₂-Spannung kann man die Minimale Hemmkonzentration ablesen: es ist die Konzentration des jeweiligen Antibiotikums, bei welcher der Keim gerade nicht mehr wächst.

Nachstehend ist die MHK beider Keime aufgeführt (Tabelle 1).

Tabelle 1 Minimale Hemmkonzentrationen der Keime 160 / 83 und 1608 / 83

Keim	160 / 83	1608 / 83
Antibiotikum		
Cefodizim		0,031 ug / ml
Ceftizoxim	0,008 ug / ml	0,008 ug / ml
Cefotiam	0,250 ug / ml	0,250 ug / ml
Ceftriaxon		0,008 ug / ml
Ofloxacin	0,125 ug / ml	0,0625 ug / ml

1.2.1.1 Nachteile der "Minimalen Hemmkonzentration"

Bei der Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration fallen im Vergleich zu "in-vivo" Verhältnissen entscheidende Unterschiede ins Auge:

- Die Keime befinden sich in Reinkultur direkt nebeneinander; eine Wachstumsbeeinflussung ist nicht auszuschließen (71).
- Die Keime werden über 18 Stunden gleichbleibenden Antibiotikakonzentrationen ausgesetzt. Daß dies nicht vergleichbar ist mit dem Konzentrationsverlauf bei einer Injektion von beispielsweise Ceftizoxim (Halbwertszeit ca. zwei Stunden), liegt auf der Hand.

1.3 Therapieschemata

Das Zeitalter der modernen Chemotherapeutika hat der Gonorrhoe viel von ihrem Schrecken genommen. Man denke nur einmal an die langen Krankenhausaufenthalte, die lokale Behandlung mit Pinselungen usw.

Mitte der dreißiger Jahre wurden die Sulfonamide in die Gonorrhoeerapie eingeführt. Wegen zu geringer Dosierung, Sulfonamide wurden damals in Soldatenkreisen zu hohen Schwarzmarktpreisen gehandelt, wurden sie jedoch bald wirkungslos.

Das Ende des Zweiten Weltkrieges läutete bei der Behandlung des Trippers eine neue Zeit ein. Nun war es mittels einmaliger Injektion von Penizillin G möglich, die Gonorrhoe zu heilen.

Auch hier wurden jedoch gravierende Fehler gemacht: die Dosierung, anfangs 50.000 I.E. (= 0,03 g), war zu niedrig. Als die ersten therapieresistenten Fälle auftraten, erhöhte man die Dosierung. Man "hinkte" jedoch der eigentlich erforderlichen Dosis immer hinterher. So konnte sich eine "langsame Resistenz", die chromosomal gebunden ist (CMRNG), ausbilden. Schon 1965 galt in manchen Ländern 5 Mio I.E. plus 1 g Probenecid oral als Standarddosis (121). Dies entspricht einer Steigerung um das Hundertfache ! Probenecid wurde gegeben, um die renale Ausscheidung des Penizillins zu verlangsamen.

Nicht nur die "langsame" Resistenz, auch die infektiöse, durch Penizillinasebildung hervorgerufen, bereitet zunehmend Schwierigkeiten. Das erste Mal wurden Gonokokken dieser Art 1976 beschrieben (7,135,147). Seitdem häufen sich, sicherlich mitbedingt dadurch, daß mancherorts auch heute noch mit Penizillin G therapiert wird, die Berichte über PPNG. Erwähnenswert scheint, daß trotz des häufigeren Gebrauchs von Präservativen in den USA - im Zusammenhang mit AIDS - sich die Zahl der durch PPNG hervorgerufenen Trippererkrankungen jährlich etwa verdoppelt (4,11). Es wird (in Fernost) von einem bis zu 45 %-Anteil Penizillinasebildner gesprochen (23,36,44,136).

Aufgrund dieser Fakten wurden in den letzten zehn Jahren zunehmend andere Therapieformen erprobt.

Zu erwähnen sind hier besonders:

- *Spectinomycin* als Einmalbehandlung. Die Erfolgsquote dürfte bei etwa 98 % liegen (188). Hier hat man gleichzeitig ein Ausweichpräparat für den Fall einer Penizillinallergie zur Hand. Außerdem verdeckt es eine eventuell gleichzeitig akquirierte Lues nicht.

- *Tetracycline.* Hier wird Tetracyclin (4 mal 0,5 g über 7 Tage), Doxycyclin (2 mal 100 mg über 7 Tage) sowie Minocyclin (2 mal 100 mg über 7 Tage) empfohlen. Ein Vorteil besteht hier in der gleichzeitigen Mitbehandlung von "unspezifischen Urethritiden" (19,35). Angesichts der kürzlich beschriebenen tetracyclinresistenten Gonokokken wird sich höchstwahrscheinlich auch diese Therapie nicht durchsetzen. Die Resistenz wird hier ebenso wie bei den PPNG über Plasmide vermittelt (24).
- *Thiamphenicol* (2,5 g oral einmalig). Hier schwanken die Angaben in der Literatur von nahe 0 % Versagerquote (126) bis über 10 %. Die meisten Quellen sprechen von ca. 5 %.
- *Cephalosporine* als Einzeitbehandlung. Besonders sind hier erwähnenswert die β -Laktamase-stabilen Cephalosporine der dritten Generation (171), wie beispielsweise Ceftizoxim oder Ceftriaxon. Sie erreichen nach übereinstimmenden Meldungen Erfolgsquoten von über 98 %, teilweise sogar 100 % (81,88,101,103,150,182,190,192). Auch die Cephalosporine der zweiten Generation, wie Cefotiam, zeigen beachtliche, wenn auch nicht ganz so hohe Heilungsquoten (109).
Vorteile sind gegenüber der Therapie mit oral zu applizierenden Medikamenten die Kontrolle, sowie die wahrhaft kurze Behandlungsdauer ("one-shot" gegenüber einer Woche Tetracyclinbehandlung). Außerdem sind, auch wenn dies nicht für alle Cephalosporine nachgewiesen ist, die meisten ohne Bedenken in der Schwangerschaft einzusetzen (173). Die Toxizität ist bei den meisten Cephalosporinen kaum höher als beim Penizillin G (171). Nur muß, neueren Berichten zufolge, vor gleichzeitiger Alkoholeinnahme, zumindest bei Cefmenoxim, gewarnt werden (38).
- *Quinolone* (Nalidixinsäurederivate). Beim Ofloxacin wurden nach einmaliger Gabe von 200 mg oral Heilungsraten von 100 % beschrieben (142). Außer Ofloxacin wurde auch Rosoxacin, Acrosoxacin (= Eradicin), Norfloxacin und Ciprofloxacin mit Erfolg eingesetzt (34,69,75,80,124,138,179,191). Diese übertreffen teilweise das Ofloxacin in der bakteriziden Wirkung (MHK) (87,140).

Zusätzlich wurden vereinzelt Behandlungsschemata mit Augmentin (118), Rifampicin (17), Erythromycin (17) und Azthreonam (127) beschrieben. Den Vorteilen stehen jedoch Nachteile gegenüber. Leider kommt es bei der Quinolonbehandlung häufiger zu postgonorrhoeischen Urethritiden. Außerdem können Quinolone nicht in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Für sie spricht jedoch die oben erwähnte hohe Erfolgsquote, die orale Applizierbarkeit, sowie der günstige Preis.

1.3.1 Dosisfindungsstudien

Selbstverständlich darf die Gonorrhoe-therapie nicht nur unter volkswirtschaftlichen Gesichtspunkten betrachtet werden. Hierzu soll auf eine Arbeit von Washington et al. verwiesen werden (192), bei der die Behandlungskosten dem Risiko von Chlamydieninfektionen und Infektionen des kleinen Beckens gegenübergestellt wurden.

Ohne Zweifel wichtiger ist die Frage nach dem Behandlungserfolg und den Behandlungsrisiken.

Bei einer Einmalbehandlung mit Chemotherapeutika kann heute sicherlich nicht mehr von einem "generellen Risiko" gesprochen werden. Bedeutender als die allgemeine Toxizität ist die Frage nach der Teratogenität. Nach übereinstimmender Meinung beispielsweise soll das Ofloxacin nicht im ersten Trimenon der Schwangerschaft verordnet werden (170).

Bei den meisten Cephalosporinen stellt sich diese Frage bei der zugrundegelegten Indikation nicht (173). Viel wichtiger ist hier das letztlich nie ganz auszuschließende Risiko einer Kreuzallergie bei bekannter Penicillinunverträglichkeit (103).

Schließlich ist es einleuchtend, daß im Falle des gleichen Behandlungserfolges mit 125 mg bzw. 250 mg immer der niedrigeren Dosis der Vorzug gegeben wird.

Am Beispiel des Ceftriaxons soll dies verdeutlicht werden:

Einerseits berichten manche Autoren von 98 % Behandlungserfolg der unkomplizierten Gonorrhoe mit 125 mg (72,73,90,91), andererseits wird für darunterliegende Dosierungen eine Versagerquote von 5 % beschrieben (56). Daß in diesem Fall, um einer Keimselektion vorzubeugen, 250 mg die zu fordernde Dosis ist, steht wohl außer Zweifel; hier wird übereinstimmend von 100 % Heilung gesprochen (56,90, 114). Die klinische Prüfung abzukürzen, d.h. auf den "interessanten Bereich" einzuschränken, wird sowohl wegen der grundsätzlichen Forderung nach möglichst wenig In vivo-Studien als auch wegen der enorm hohen Kosten solcher Untersuchungen gefordert.

Daß Serienbestimmungen von Minimalen Hemmkonzentrationen, wie sie von fast allen venerologischen Kliniken der Welt durchgeführt werden, hier wenig hilfreich sind, ist offensichtlich.

Um nun den Verhältnissen beim Menschen möglichst nahe zu kommen, muß die Pharmakokinetik des zu untersuchenden Pharmakons möglichst genau nachvollzogen werden können (Absorption, Elimination). Dies ist bei dem unten vorgestellten In vitro-Modell ohne weiteres durchführbar.

Außerdem ist es mittels titrierten Antibiotikummengen möglich, verschiedene Dosierungen, die auf eine Gonokokkenreinkultur einwirken, zu simulieren. Daß dies noch immer nicht den Verhältnissen beim Menschen entspricht, steht außer Frage - man denke nur an die Schwierigkeit, eine bakterielle Infektion bei immunsupprimierten Patienten zu beseitigen. Doch durch die Simulation der menschlichen Pharmakokinetik ist das unter 1.4 näher beschriebene Modell (oder eine Variation davon) möglicherweise eine Hilfe zur baldigen Verringerung der Zahl klinischer Studien.

In unseren Versuchen wurden intramuskuläre Injektionen von 1000 mg, 250 mg, 125 mg, 50 mg und 25 mg Ceftriaxon (s. 2.1.1.4) simuliert.

1.4 In vitro-Modelle

Arbeiten auf dem Gebiet der In vitro-Modelle gibt es viele. Allen gemeinsam ist, den Verhältnissen beim Menschen, der Absorption und der Elimination eines Medikaments, möglichst nahe zu kommen. Neben den Modellen, die nach dem Diffusionsprinzip arbeiten (99), sind diejenigen, bei denen antibiotikahaltige Bouillon verdünnt wird, heute am gebräuchlichsten. Versuche mit Modellen mit dem **Diffusionsprinzip**, bei denen Bouillon und somit Antibiotikum durch eine Membran hindurch zu der bakterienbesiedelten Seite der Membran (und zurück) diffundiert, wurde beispielsweise von König et al. (99,100) durchgeführt.

Der Nachteil dieser Methode besteht neben dem vergleichsweise höheren Aufwandes darin, daß die Membranen meist durch Bakterien und Zelldetritus verstopft werden. Ähnliches geschah auch im Rahmen meiner Experimente, allerdings in etwas anderem Zusammenhang. Außerdem haben Diffusionsmodelle den Nachteil, daß ständiges Rühren, für Gonokokkenkulturen Bedingung, schwer möglich ist.

Als geeigneter erwiesen sich Modelle, die nach dem **Verdünnungsprinzip** arbeiten, beispielsweise das Modell von Grasso et al. (67). Dies ermöglicht es, nicht wie früher die Antibiotikumkonzentration stufenweise zu verändern, sondern auf den theoretischen Grundlagen von Rowe und Morozowich (158) nach einer exakten Simulation menschlicher Verhältnisse zu streben.

Grasso et al. verwirklichten 1978 (67) das 1969 konstituierte Modell von Rowe und Morozowich für das experimentell arbeitende bakteriologische Labor. Vom theoretischen Ansatz, der praktischen Durchführbarkeit sowie der Aussagefähigkeit stellte es sich in der Folgezeit als das geeignetste heraus. Viele andere Autoren haben es in ähnlicher Weise verwendet (2,13,14,15,16,66,68,96,128,164,165,166,167,168,176,195).

Es wurde nach 1978 auch leicht modifiziert angewandt. Murakawa veröffentlichte 1980 ein Zweikompartimentmodell, das den Nachteil hatte, daß die Bakterien in beiden Kompartimenten frei herumschwammen (132).

1980 wurde von Shah ein abgeändertes Modell vorgestellt (164). Mit dem von ihm verwendeten Glasfaserfilter konnte die Rate der aus dem System ausgeschwemmten Bakterien deutlich reduziert werden. Es finden sich jedoch keine Angaben darüber, ob sich Bakterien im Filter verfangen, letztlich also wie beim Grasso-Modell aus dem System eliminiert wurden.

Auch eigene Versuche, die Adhäsion von Keimen mittels eines glatten Filters (0,2 μ m Porendurchmesser), über dem sich ein Magnetrührer in etwa 1 mm Abstand befindet, zu verhindern, schlugen fehl.

So bleibt als weitverbreitete und bewährte Methode, die In vivo-Verhältnisse zu simulieren, das Grasso-Modell, welches unter 2.3 im Einzelnen beschrieben wird.

2 VERSUCHSBESCHREIBUNG

2.1 Untersuchungsmaterial

Die untersuchten Gonokokkenstämme 160/83 und 1608/83 wurden aus der Sammlung der Dermatologischen Klinik und Poliklinik München ausgewählt. Die minimalen Hemmkonzentrationen gegenüber Cefodizim, Ceftizoxim, Cefotiam, Ceftriaxon und Ofloxacin sind der Tabelle 1 (1.2.1) zu entnehmen. Bei beiden Keimen handelt es sich um Penizillinasebildner.

2.2 Chemotherapeutika

Bei der Auswahl der Antibiotika wurden nur solche berücksichtigt, die aufgrund von klinischen Erfahrungen bzw. der bakteriziden Eigenschaften (Minimale Hemmkonzentration !) erfolgversprechend im Hinblick auf eine Einmaltherapie der Gonorrhoe zu sein schienen.

Dazu boten sich einerseits die Cephalosporine an - Cefodizim, Ceftizoxim, Cefotiam und Ceftriaxon wurden untersucht. Alle vier Cephalosporine werden intravenös oder intramuskulär injiziert.

Andererseits werden in jüngster Zeit auch Quinolone bei der Gonorrhoeotherapie eingesetzt (34,75,124,138,142,179,191). Aus dieser Stoffgruppe wurde das Ofloxacin, ein neues, hochwirksames, oral verabreichbares Chemotherapeutikum ausgewählt.

2.2.1 Cephalosporine

Die Cephalosporine werden heute in der Klinik im allgemeinen in solche der ersten, zweiten, dritten und vierten Generation eingeteilt. Diese Klassifikation hat sich im täglichen Sprachgebrauch durchgesetzt. Insbesondere die Cephalosporine der dritten Generation, wie Ceftizoxim, Cefodizim und Ceftriaxon, haben gegenüber *Neisseria gonorrhoeae* MHK-Werte im Bereich von 0,008 µg/ml und darunter (32,70,93,94,104,108,117; s.a. Kapitel 1.2.1). Cefotiam dagegen, welches zur zweiten Generation gehört, besitzt eine geringere intrinsische Aktivität (MHK: 0,25 µg/ml).

Darüber hinaus lassen sich auch Unterschiede in der biologischen Halbwertszeit der einzelnen Substanzen feststellen (20,39,102,112,115,161,193), die aufgrund der Methodik der MHK-Bestimmung nicht berücksichtigt werden. Cefotiam besitzt mit 89,4 Minuten eine relativ kurze Halbwertszeit. Dagegen werden Ceftizoxim und

Cefodizim mittelschnell eliminiert (127,7 min bzw. 181 min). Eine Sonderstellung nimmt Ceftriaxon mit einer äußerst prolongierten Eliminationshalbwertszeit von 479,4 Minuten ein.

Auch daß alle vier Cephalosporine bei intramuskulärer Injektion schnell resorbiert werden, was ebenfalls zur Behandlung der Gonorrhoe gefordert wird (180), läßt sie als Chemotherapeutika zur Einmaltherapie geeignet erscheinen.

Abbildung 1 zeigt die den Cephalosporinen gemeinsame Strukturformel.

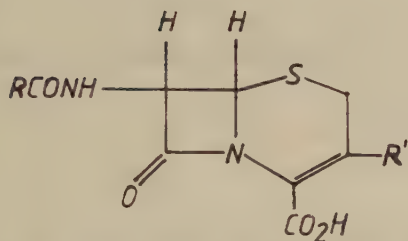


Abb. 1 Strukturformel der Cephalosporine

2.2.1.1 Cefodizim

Cefodizim ist ein Aminothiazolylcephalosporin mit breitem, dem Cefotaxim ähnlichen Wirkungsspektrum (94,161), unter anderem gegenüber *Neisseria gonorrhoeae* (162). Es ist sehr stabil gegen β -Laktamasen (120) und ist somit bei den hier zu untersuchenden Keimen einsetzbar. Die biologische Halbwertszeit (HWZ) beträgt 181 Minuten, der nicht serumeiweißgebundene und damit wirksame Anteil macht jedoch nur 19 % aus (161).

Da die meisten heute gebräuchlichen Chemotherapeutika eine wesentlich längere Halbwertszeit als Penizillin G besitzen (171), soll der Frage nachgegangen werden, ob die vornehmlich praktizierte intramuskuläre Injektion als optimal anzusehen ist. Neben den bekannten Nachteilen der Spritzenabszesse und der schmerzhaften Injektion entfällt bei Cephalosporinen mit mittlerer Halbwertszeit, wie beispielsweise beim Cefodizim, die Notwendigkeit, eine Depotwirkung zu erzielen.

Nicht zuletzt aus diesem Grund wurden die bakteriziden Effekte der nach intramuskulärer bzw. intravenöser Injektion im Serum und im Gewebe auftretenden Cefodizimkonzentrationen untersucht.

Abbildung 2 zeigt die Strukturformel von Cefodizim.

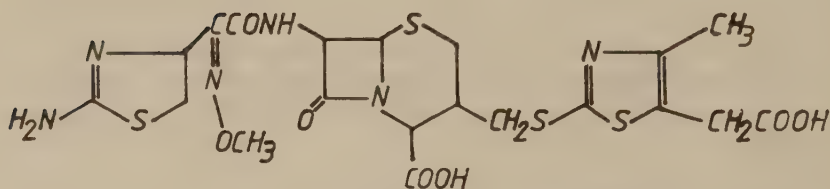


Abb. 2 Cefodizim

2.2.1.2 Cefprozim

Auch Ceftizoxim (Strukturformel siehe Abbildung 3) weist als typisches Cephalosporin der dritten Generation ein breites Wirkungsspektrum auf (84). Da es auch gegen PPNG sehr niedrige MHK-Werte zeigte (70,74,84,93,108,111), wurde es vielerorts - erfolgreich - zur Einmaltherapie der Gonorrhoe eingesetzt (108,125,174,177). Es wird schnell resorbiert (HWZ: 31,2 min) und relativ langsam eliminiert (HWZ: 127,7 min) (112,193). Bei einer intramuskulären Einmaldosis von 1 g erreicht dieses Medikament im Plasma einen Peak vom über 500-fachen der Minimalen Hemmkonzentration der hier getesteten Gonokokken.

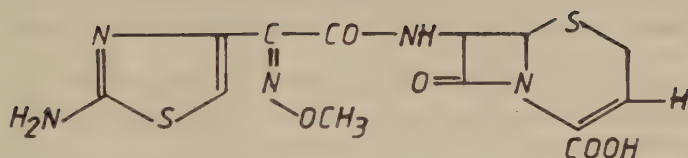


Abb. 3 Cefprozim

2.2.1.3 Cefotiam

Auch dieses Cephalosporin - der zweiten Generation (195) - ist sowohl in vitro, als auch klinisch gegen *Neisseria gonorrhoeae* wirksam, wenn auch nicht in dem Maße wie die oben genannten (42,104); siehe auch Kapitel 1.2.1. Die Heilungsquoten bei unkomplizierter Gonorrhoe liegen allerdings von den hier untersuchten Chemotherapeutika am niedrigsten, jedoch immer noch über 90 % (109). Wie bereits erwähnt, besitzt Cefotiam mit 89,4 Minuten eine relativ kurze biologische Halbwertszeit (20,102,115).

Die Cefotiamstrukturformel zeigt Abbildung 4.

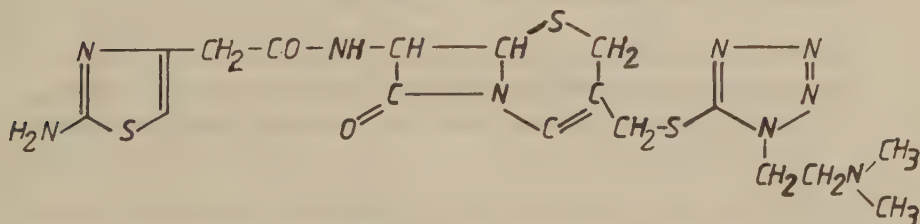


Abb. 4 Cefotiam

2.2.1.4 Ceftriaxon

Auch Ceftriaxon (Strukturformel siehe Abbildung 5) besitzt neben breitem Wirkungsspektrum und sehr hoher Wirkung gegenüber *Neisseria gonorrhoeae* (32,117, 148) geringe Toxizität und Teratogenität. Mitbedingt durch die ungewöhnlich hohe Plasmaeiweißbindung von über 95 % hat es eine Halbwertszeit von acht Stunden (39).

Die kurative Dosis liegt bei mindestens 125 mg, 100 % Heilungsquote wird jedoch in der Regel erst bei einer einmaligen Applikation von 250 mg beschrieben (28,31,56,72,73,89,90,91,113,114).

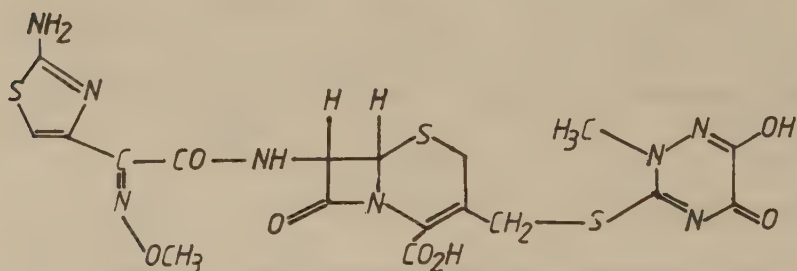


Abb. 5 Ceftriaxon

2.2.2 Quinolone

Diese Bezeichnung umfaßt sowohl die "alten Gyrasehemmer", also die Nalidixinsäurederivate im engeren Sinn, als auch die Fluoroquinolone. Erstere konnten wegen der ungünstigen Pharmakokinetik nur als Harnwegstherapeutika eingesetzt werden (172). Auch entwickelten sich rasch Resistenzen.

Der Wirkungsmechanismus der Quinolone beruht auf einer Hemmung der DNS-Topoisomerase (= Gyrase) (172). Dieses Enzym ist für das "supercoiling" verantwortlich, das Chromosom wird wegen Platzmangel im Bakterium "noch einmal spiralisiert" (41).

Die neuen Quinolone (Chinolin-Karbonsäuren) wirken bakterizid und nicht, wie die älteren Gyrasehemmer bakteriostatisch (172). Sie besitzen immer noch die Vorteile der oralen Applizierbarkeit und sie haben im Vergleich zu den älteren Gyrasehemmern eine geringere Toxizität (172). Bezüglich letzterem muß jedoch in aller Deutlichkeit gesagt werden, daß die Cephalosporine wohl besser abschneiden. Auch

dürfen Quinolone nicht während der Schwangerschaft eingesetzt werden, besonders nicht im ersten Trimenon (Knorpelschäden) (170).

Die Chinolin-Karbonsäurederivate weisen ein breites Wirkungsspektrum auf; sie wirken sogar gegen Tuberkelbakterien (87,140,186). Ein Grund, Ofloxacin als einen Hauptvertreter dieser Substanzgruppe bezüglich seiner Wirksamkeit nicht nur klinisch (142) und mit der Standardmethode der Mikrobiologie, der MHK-Bestimmung (140), zu untersuchen.

2.2.2.1 Ofloxacin

Beim Ofloxacin (Strukturformel siehe Abbildung 6) beträgt die Resorptionsquote ungefähr 50 %. Es wird sehr schnell aufgenommen und nur zu einem geringen Teil metabolisiert (123). Die Halbwertszeit beträgt, je nach Studie, etwa vier bis zu neun Stunden (37,123). Die MHK-Werte lagen in etwa im Bereich des Cefotiams (siehe Kapitel 1.2.1).

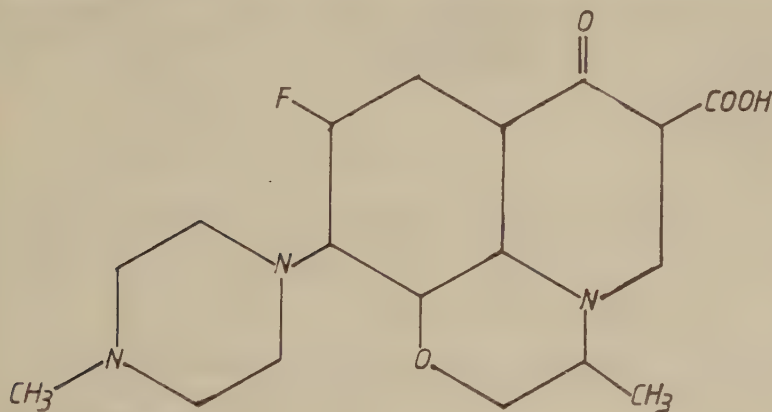


Abb. 6 Ofloxacin

2.3 In vitro-Modell nach Grasso et al.

Bedingung zur Anwendung von In vitro-Modellen mit Verdünnungsprinzip ist eine geeignete Nährlösung (siehe 2.3.1). Hier wurde die schon bewährte (111) "Morse-Bouillon" gewählt (130).

Der komplette Versuchsaufbau, natürlich mit Ausnahme der elektrischen Förderpumpe (Desaga 131900), befindet sich in einem auf 37°C temperierten Wasserbad (Thermomix 1420, Braun). Die bouillonhaltigen Gefäße, Gaswaschflaschen mit Normschliff (NS29/32), sind mit Silikonschläuchen luftdicht verbunden. Aus dem

ansonsten nach außen abgeschlossenen System (bakteriendichtes Luftfilter: Minisart NML, ϕ 0,2 μ m, Sartorius) tropft genausoviel heraus (S) wie aus dem Reservoir (R) gefördert wird.

Abbildung 7 zeigt schematisch den Versuchsaufbau.

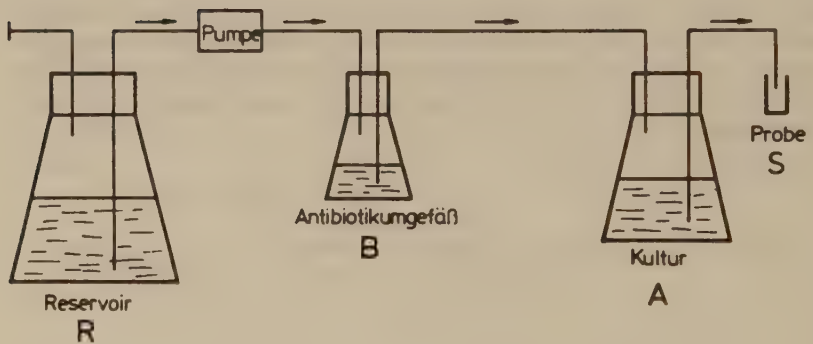


Abb. 7 In vitro-Modell nach Grasso et al.

Zu Versuchsbeginn enthält Gefäß B eine definierte Menge Nährlösung bestimmter Antibiotikumkonzentration, A enthält die Gonokokkenkultur.

Im Laufe des Versuchs wird nun mit gleichbleibender Flußrate Bouillon aus der Gaswaschflasche R über B nach A und schließlich aus dem System heraus gefördert (S), wo Proben genommen werden (Keimzahl, Antibiotikumkonzentration).

Genau wie die eingewogene Antibiotikummengende aus B (entspricht dem Injektionsdepot) herausgeschwemmt wird, nimmt sie in A zu. Bedingt dadurch, daß das Gefäß A viel größer ist als B, nimmt sie im weiteren Verlauf des Experiments schließlich auch im Kulturgefäß A (= entspricht dem Ort der Infektion) wieder ab.

Es resultiert in A eine biexponentiell verlaufende Antibiotikumkonzentration (siehe auch 2.3.2). Die Keimzahl zu Versuchsbeginn, etwa 10^8 koloniebildende Einheiten (KBE) pro ml, verringert sich im Laufe der "Chemotherapie" stündlich.

Nachteil des Grasso-Modells bleibt, wie schon in 1.4 angedeutet, die Ausschwemmung auch von Bakterien, nicht nur der Bouillon. Man könnte dies zwar durch die einfache Formel

$$F(t) = e^{-k_e \cdot t} \quad (132)$$

korrigieren, in der Literatur wird jedoch allgemein darauf verzichtet. Somit sind die Ergebnisse besser vergleichbar. Die Keimzahlbestimmung im Leerversuch, also ohne Antibiotika, über sechs Stunden ergab ein Wachstum der Gonokokken um eine halbe bis eineinhalb Zehnerpotenzen. Sie liegt damit etwas niedriger als für Non-PPNG beschrieben (111).

Zur Durchmischung der Gefäße A und B, ständiges Rühren ist Bedingung zur Gonokokkenkultur, wurden Magnetrührer verwendet (IKA MAG-RO Motor, IKA-Werk, Staufen).

Die verwendeten Formeln zur Bestimmung der Volumina etc. sind in 2.3.2, die daraus resultierenden Konstanten der einzelnen Antibiotika in 2.3.3.1 beschrieben.

2.3.1 Flüssigmedium

Es wurde das von Morse et al. modifizierte Medium Hafiz und McEntegarts übernommen. Die Modifikation ist nur minimal, beim Morse-Medium wird die Glucose nach dem Autoklavieren zugegeben (130).

Zusammensetzung:

-	Proteose peptone no. 3 (Difco, Detroit, Mich., USA)	15,0 g
-	K ₂ HPO ₄ (Merck, Darmstadt)	4,0 g
-	KH ₂ PO ₄ (Merck, Darmstadt)	1,0 g
-	NaCl (Merck, Darmstadt)	5,0 g
-	Stärke (Difco, Detroit, Mich., USA)	1,0 g
-	Aqua destillata	ad 1000,0 ml

Nun wird 30 Minuten lang bei 121°C autoklaviert. Nach Abkühlen auf unter 50°C wird mittels Sterilfilter (Minisart NML, SM 165 34k, Porendurchmesser 0,2 µm, Sartorius, Göttingen) 10 ml (pro Liter Bouillon) folgender Lösung zugegeben:

-	Glucose (Merck, Darmstadt)	4,0 g
-	NaHCO ₃ (Merck, Darmstadt)	0,042 g
-	Iso VitaleX Enrichment (BBL, Cockeysville, Md., USA)	ad 10,0 ml

2.3.2 Formelableitung

Die Grundlagen zum verwendeten Modell wurden 1968 von Rowe und Morozowich beschrieben (158). Das Einkompartimentmodell wurde dann 1978 von Grasso et al. vorgestellt (67). Zur exakten Formelableitung muß auf die einschlägige Literatur verwiesen werden (12,60,63,92,116,145,151,152,153); hier soll sie nur in groben Zügen umrissen werden. Wie schon unter 2.3 erwähnt, stellt "B" das Antibiotikumdepot im Muskel und "A" das Blutplasma dar.

Für die Invasion und Evasion des Antibiotikums aus A lassen sich Differentialgleichungen aufstellen, entsprechend den Gesetzen des radioaktiven Zerfalls eines Elements und des weiteren Zerfalls des ebenfalls radioaktiven Folgeelements. Die Lösung der Differentialgleichung lautet für die Absorption:

$$y = y_0 - y_0 \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad \left(k_a = \frac{F}{V_B}\right).$$

K_a , die Absorptionskonstante, berechnet sich aus Flußrate/Volumen des Antibiotikumgefäßes B. Für die Elimination ergibt sich:

$$y = y_0 \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad \left(k_e = \frac{F}{V_A}\right)$$

entsprechend.

Der hier vorliegende Fall, die gleichzeitige Invasion und Evasion, läßt sich mathematisch mit der "Bateman-Funktion" beschreiben. Mit Hilfe dieser wurde in der Atomphysik die jeweils vorhandene Menge des zweiten radioaktiven Elements einer Zerfallsreihe beschrieben, welches ja ebenfalls gleichzeitig erzeugt wird (von der sogenannten "Muttersubstanz") und zerfällt.

Analog zu den Gleichungen der Antibiotikumkonzentrationen finden sich Ausdrücke für die Antibiotikummengen. Es ergibt sich nach Umformung die Differentialgleichung:

$$\frac{dA}{dt} = k_a \cdot B_0 \cdot e^{-k_a \cdot t} - k_e \cdot A.$$

Die Lösung dieser Gleichungssysteme, bei welcher der sogenannte "integrierende Faktor" eine wichtige Rolle spielt, ist die Bateman-Funktion

$$y = \frac{D}{V_A} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_e} \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

(D : Menge des eingewogenen Antibiotikums).

Die biologische Halbwertszeit berechnet sich nach Umformung:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e}$$

In Abbildung 8 sind die im Grasso-Modell simulierten Plasmaspiegel von Cefotiam und Cefprozim graphisch dargestellt.

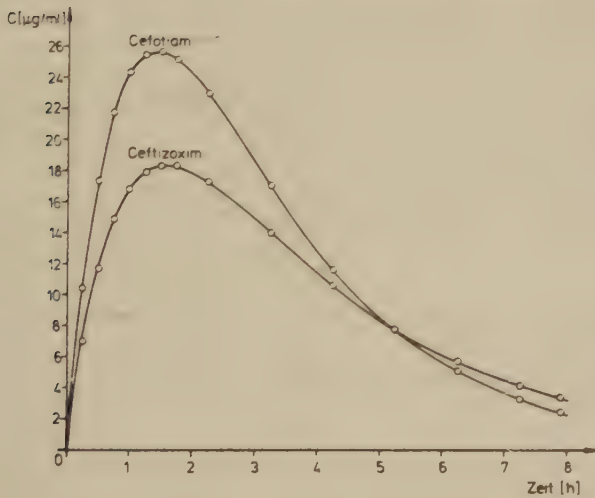


Abb. 8 Simulierte Plasmaspiegel von Cefotiam und Cefprozim (Dosis: 1 g i.m.)

2.3.3 Möglichkeiten der Anwendung des Grasso-Modells

Der - vom Materialaufwand her eher einfache - Versuchsaufbau und die mathematische Grundlage eröffnen breite Anwendungsmöglichkeiten. Die Simulation von jedem Kurvenverlauf ist möglich, sofern die pharmakokinetischen Eckdaten, also die Absorptionskonstante (wichtig bei i.m.-Injektion und oraler Applikation) und die Eliminationskonstante bekannt sind. Außerdem ist es wichtig nur die ungebundene und somit pharmakologisch wirksame Fraktion zu berücksichtigen (Ceftriaxon). An einem Beispiel soll dies verdeutlicht werden:

Die Flußrate soll 1 ml/min betragen.

Bei einem Antibiotikum mit sehr **schneller Resorption** muß V_B **sehr klein** gewählt werden; das Grenzbeispiel hierfür bietet die i.v.-Injektion mit sofortigem Wirkspiegel, bei der $V_B = 0$ ml gewählt wird (siehe 2.3.3.1; Cefodizim).

Bei **schneller Elimination** aus dem menschlichen Organismus wird V_A (= Kultur) **sehr klein** gewählt, bei besonders langsamer Elimination groß.

2.3.3.1 Volumina, Flußraten, Dosen und Konstanten der einzelnen Chemotherapeutika

Tabelle 2 zeigt die Volumina, Flußraten, Dosen und Konstanten der einzelnen Chemotherapeutika.

Tabelle 2 Volumina, Flußraten, Dosen und Konstanten der einzelnen Chemotherapeutika a) Cefodizim
b) Ceftizoxim, Cefotiam, Ceftriaxon, Ofloxacin

a)	1 g Cefodizim			
Parameter	i.m. Serum	i.v. Serum	Periph. Komp.	i.v. SBF
Absorptionskonstante $k_a < \text{min}^{-1} >$	0,0414	-	0,0513	0,0137
Eliminationskonstante $k_e < \text{min}^{-1} >$	0,00415	0,00425	0,00425	0,00218
Halbwertszeit $t_{1/2} < \text{min} >$	166,9	163,0	163,0	317,4
Dosis <mg>	3,38	2,94	2,68	0,8
Volumen A <ml>	240,7	235,2	235,2	228,9
Volumen B <ml>	24,1	0	19,2	36,4
Flußrate F <ml/min>	1,0	1,0	1,0	0,5

b)	Ceftizoxim 1 g i.m.	Cefotiam 1 g i.m.	Ceftriaxon 1 g i.m.	Ofloxacin 600 mg oral
Parameter	Plasma	Plasma	Plasma	Serum
Absorptionskonstante $k_a < \text{min}^{-1} >$	0,0178	0,0168	0,0294	0,0485
Eliminationskonstante $k_e < \text{min}^{-1} >$	0,00545	0,00762	0,00145	0,00167
Halbwertszeit $t_{1/2} < \text{min} >$	127,7	89,4	479,4	415,9
Dosis <mg>	3,42	5,20	1,53	1,71
Volumen A <ml>	110,0	105,0	300,0	300,0
Volumen B <ml>	33,7	47,6	14,74	10,3
Flußrate F <ml/min>	0,6	0,8	0,4338	0,5

Die Daten wurden aus den Quellen 39,102,112,123 und 161 entnommen. Nochmals sei darauf hingewiesen, daß nur die ungebundene Fraktion berücksichtigt wurde.

Zum Cefodizim: "Periph.Komp." steht für ein mathematisch entwickeltes, hypothetisches, peripheres Kompartiment, also das Gewebe, welches ja den Ort der Infektion bei der Gonorrhoe darstellt. "SBF" steht für Saugblasenflüssigkeitsspiegel (siehe 2.5). Diese werden in der experimentellen Pharmakokinetik als Modell für Gewebe verwendet (102,161).

Zum Ceftriaxon: Hier ist nur die Dosis, die einer intramuskulären Injektion von 1 g entspricht, angegeben. Zur Simulation von 250 mg, 125 mg, 50 mg und 25 mg muß sie entsprechend reduziert werden. Dabei wurde davon ausgegangen, daß die nicht an Plasma-eiweiße gebundene Fraktion immer gleich groß ist.

Die übrigen Daten bedürfen keiner Erläuterung.

2.4 Versuchsdurchführung

Am Vorabend des eigentlichen Experiments wurden die Gefäße mit der unter 2.3.1 beschriebenen Bouillon beschickt. Außer diesen wurden die für den Versuch notwendigen Silikonschläuche, leere und gefüllte Reagenzgläser (Probenentnahme, Verdünnungsreihe, etc.) bei 121°C über 30 Minuten autoklaviert.

Zu Versuchsbeginn wurde das Wasserbad auf 37°C erwärmt sowie die Magnetrührer angeschaltet. Diese sind wichtig zur homogenen Verteilung des Antibiotikums in den Gefäßen A und B und um die Gonokokkenkultur in ständiger Bewegung zu halten.

Nun wurden zwei Platinösen einer 16-Stunden-Kultur von *Neisseria gonorrhoeae* unter langsamer Zugabe von Bouillon so verteilt, daß sich - im Idealfall - keine Bakterienhaufen mehr in der Suspension befanden. Hilfe leistete hier ein elektrischer Rüttler (Cenco instrumenten, Breda, Niederlande).

Die Suspension, etwa 3 ml, wurde nun unter sterilen Kautelen in das Kulturgefäß A gegeben und eine Stunde lang im Wasserbad vorinkubiert, um die Keime in die Phase des logarithmischen Wachstums zu bringen. Nach einer Stunde betrug die Keimdichte 10^8 koloniebildende Einheiten pro ml (KBE/ml).

Die Einwage des Antibiotikums erfolgte mit einer Präzisionswaage (Sartorius, 1712, Göttingen). Dann wurde, falls zu viel abgewogen wurde, per Dreisatz das

Volumen der nötigen Bouillon errechnet (V_B variiert dabei natürlich für jedes Chemotherapeutikum, siehe auch Tabelle 2). Mit Sterilfiltern (Minisart NML, SM 16534K, Porendurchmesser: 0,2 μ m, Sartorius, Göttingen) wurde nun das sterile Antibiotikumgefäß B mit dem jeweiligen Volumen (V_B) gefüllt.

Die Gefäße A und B sollen oberhalb der Flüssigkeit möglichst wenig Totraum einschließen, um das Volumen während des Versuchs konstant zu halten. Nachdem die Schläuche entsprechend dem Schema (siehe 2.3) mit den Flaschen verbunden worden waren, konnte der eigentliche Versuch durch Einschalten der Pumpe gestartet werden.

Von nun an wurden stündlich Proben für die Keimzählung genommen (Näheres siehe Kapitel 2.4.1).

Um zu prüfen, ob die erreichten Konzentrationen den vorhergesagten entsprachen, wurde zu Beginn alle 15 Minuten und nach Erreichen des Peaks stündlich Bouillon sterilfiltriert (Minisart NML, SM16534K, Sartorius, Göttingen) und bei -80°C eingefroren.

Die Versuchsdauer betrug acht Stunden.

Die Experimente mit Chemotherapeutika wurden mit wenigen Ausnahmen dreifach, die übrigen doppelt durchgeführt.

2.4.1 Keimzahlbestimmung

Zur Keimzahlbestimmung wurde die Membranfiltrationsmethode (48) benützt. Vorangehende Versuche mit der Messung der optischen Dichte scheiterten. Zum Teil wurden photometrisch identische Werte bestimmt, beim Ausplattieren ergab sich jedoch eine Differenz um das Zehnfache. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, daß die Trübung im wesentlichen durch Stoffwechselprodukte und nicht durch lebende Bakterien bedingt ist. Eine bloße Betrachtung mit dem Auge, bei statischen Versuchen war die Trübung stets größer als bei dem parallel laufenden dynamischen Versuch, bestätigte dies.

Die Membranfiltrationsmethode wurde wie folgt angewandt:

Zuerst wurde über eine ausreichend große Verdünnungsreihe - jeweils 200 μ l in 1,8 ml Bouillon - die Zahl der Keime pro ml auf 50 - 200 titriert. Da *Neisseria gonorrhoeae* sehr empfindlich ist, geschah dies im Wasserbad bei 37°C . Um die Genauigkeit zu erhöhen, wurde die Keimzahlbestimmung doppelt ausgeführt. Ein Milliliter des in der Reihe letzten Reagenzglases und - zur Sicherheit - des vorletzten wurden in ein steriles Edelstahlfiltrationsgerät (SM16201, Sartorius, Göttingen) gegeben. Damit, bedingt durch das geringe Volumen, die Keime nicht am Rand verblieben, wurde etwa 15 ml sterile, vorgewärmte Bouillon zugegeben. Unter dem Filtrationsgerät befand sich eine Saugflasche (SM16606, Sartorius,

Göttingen). Mit Hilfe einer einfachen Wasserstrahlpumpe konnte nun die keimhaltige Lösung durch das Filtrationsgerät gesaugt werden. Eingelegt war ein Zellulosenitratfilter (ϕ 47 mm, SM11407, Porengröße 0,2 μ m, Sartorius, Göttingen). Danach wurde nochmals mit 15 ml nachgespült, um Antibiotikumreste im feuchten Filter zu entfernen. Das Blättchen wurde anschließend unter weiterhin streng sterilen Kautelen auf den vorgewärmten Hämoglobinagar in Petrischalen gegeben.

Dieses in allen Experimenten, also beispielsweise auch für die Subkulturen, verwendete Medium wird wie folgt hergestellt:

Lösung 1: Proteose No. 3 agar (Difco, Detroit, USA)	45,0 g
Aqua destillata	ad 500,0 ml
Lösung 2: Hämoglobin (BBL, Cockeysville, Md., USA)	10,0 g
Aqua destillata	ad 500,0 ml

Die Lösungen werden getrennt autoklaviert und anschließend gemischt. Nach Abkühlen auf unter 50°C werden 20 ml Iso VitaleX Enrichment (BBL, Cockeysville, Md., USA) hinzugefügt und die Agarplatten gegeben.

Die Hämoglobinagarplatte mit dem Filterscheibchen wurde nach der Filtration sofort in den Gonokokkenbrutschrank (36,5°C, nahezu 100 % relative Luftfeuchtigkeit, 5 % CO₂-Spannung) gegeben. Nach 48-stündiger Bebrütung konnten die Kolonien ausgezählt werden. Mit Hilfe der Verdünnungsstufe auf der Rückseite der Petrischale war es nun möglich auf den Keimgehalt pro Milliliter Gonokokkenkultur zurückzurechnen. Da ich, wie schon erwähnt, eine Doppelbestimmung durchführte, wurden die einzelnen Ergebnisse gemittelt. In den Graphiken (siehe unter 3.) sind sie logarithmisch dargestellt.

2.4.2 Antibiotikumkonzentrationen

Um die mathematisch vorhergesagten Konzentrationen zu überprüfen, wurden in unterschiedlichen Abständen, je nach biologischer Halbwertszeit des untersuchten Antibiotikums, Proben entnommen. Diese wurden mit dem Agardiffusionstest (49) analysiert. Da das Testprinzip für alle fünf Chemotherapeutika dasselbe ist - nur der Testkeim ist ein anderer - er muß nämlich sehr empfindlich auf die zu prüfende Substanz reagieren - stelle ich anhand des Cefodizims die Methode dar.

2.4.3 Antibiotikumkonzentrationsbestimmung am Beispiel Cefodizim

Vor dem eigentlichen Versuch wurde *Streptokokkus pyogenes* A 77 (97) aufgetaut und auf Blutplatten ausgestrichen. Nach 24-stündiger Kultur (37°C) wurde ein Keim subkultiviert. Zur Herstellung der Testplatten wurden folgende Ingredienzien verwendet:

- Müller-Hinton broth (BBL, Cockeysville, Md., USA)
- 1,9 % Agar-agar
- 10 % defibriniertes Schafsblut, welches nach Abkühlen der autoklavierten Flüssigkeit auf 45°C zugesetzt wurde.

Dann wurde in den gerade noch flüssigen, auf 40°C - 45°C abgekühlten Agar zwei Platinösen möglichst vollständig in steriler Nährlösung homogenisierte (siehe auch 2.4) Keimsuspension hinzugegeben und anschließend in die Petrischalen gegossen. Hier war darauf zu achten, daß die Petrischale exakt waagrecht lag und somit der Agar später überall die gleiche Dicke (hier 1,0 mm) aufwies. Hilfreich war hier ein Gerät, das stets gleiche Volumina in die Schalen förderte (Petrimat der Fa. K. & B Grupp's Instrument GmbH, Düsseldorf). Anschließend wurden mit einer sterilen Hautbiopsiestanze (ø 4 mm) Löcher in den Agar gestanzt. Vier davon waren für die Standardlösungen (0,1 µg/ml, 0,2 µg/ml, 0,4 µg/ml und 0,8 µg/ml), die restlichen dienten für die zu untersuchenden Proben (teilweise mußten sie in diesen Bereich verdünnt werden). Jeweils 10 µl des Untersuchungsmaterials wurden anschließend auf jeden Spot pipettiert. Nun kamen die Platten für 20 Stunden in den Brutschrank (37°C). Dann konnte man die Hemmhöfe mit einer Schieblehre bestimmen. Die so gefundenen Durchmesser wurden in halblogarithmisches Millimeterpapier (auf der linearen Seite die Konzentrationen) eingetragen. Mit Hilfe der Eichgerade (Standards !) konnte man nun die Antibiotikumkonzentrationen ablesen.

Auch diese Versuche wurden doppelt ausgeführt.

Die Konzentrationsbestimmung der anderen Substanzen erfolgte analog.

2.5 Saugblasenflüssigkeitsspiegel zur Erfassung von Gewebespiegeln

Um das Gewebe, im Fall einer Gonorrhoe der Infektionsort, pharmakologisch zu simulieren, gibt es verschiedene Modelle (128). So wurden Kaninchen flüssigkeitsgefüllte Hohlkörper eingepflanzt (58).

Besser erscheint hier die Methode mit Kantharidinblasen (102,123), die freilich den Nachteil haben, entzündlicher Natur zu sein. Außerdem führen sie öfters zu Hyperpigmentierungen, wie eigene Erfahrungen bestätigen.

Eine andere Möglichkeit bieten die Saugblasenspiegel: Vor Beginn des Versuchs werden Blasen erzeugt, deren Antibiotikumkonzentration das Gewebe repräsentieren soll (102,161).

Nachteil aller Modelle ist, daß das Verhältnis Oberfläche zu Volumen von "Gewebe" nicht bekannt ist. Es liegt aber sicherlich höher als 2,2/cm (Kantharidinblasen). Auch in diesem Punkt eignen sich Saugblasen (Oberfläche/Volumen = 7,2/cm) besser.

Die pharmakokinetischen Daten (k_e usw.) für die Cefodizim-Konzentrationsverläufe (161) wurden mit Hilfe des RIP-Programmes (76) gewonnen.

3 ERGEBNISSE

Für jede Kinetik wurden zwei Leerversuche ohne Antibiotikum durchgeführt. Die Keimzahl erhöhte sich dabei kontinuierlich binnen sechs Stunden bei der Cefotiamsimulation ($k_e = 0,00762$) um nur eine halbe, beim Ceftriaxon-Leerversuch ($k_e = 0,00145$) um eineinhalb Zehnerpotenzen.

Somit war ausgeschlossen, daß sich die Keimdichte im Verlauf der Versuche durch das Ausschwemmen absolut erniedrigte.

3.1 Bakterizider Effekt von Cefodizim bei simulierten Saugblasen-flüssigkeits-, Serum- (i.v. und i.m.) und "Peripheres Kompartiment"-Spiegeln im Vergleich

Zuerst einmal möchte ich die Kriterien, anhand derer ausgewertet wurde, darstellen:

k_n ist das Verhältnis der niedrigsten Gonokokkenkonzentration während des Versuchs zur Keimdichte zu Beginn.

$t(99\%)$ ist die für eine 99 %ige Bakterizidie erforderliche Zeit. Sie kann graphisch durch Subtraktion zweier Zehnerpotenzen von der Keimdichte zu Beginn und Ablesen der zugehörigen Zeit ermittelt werden.

Die drei Werte für k_e und $t(99\%)$ wurden arithmetisch gemittelt und sind für Cefodizim in Tabelle 3 dargestellt. Die Cefodizimversuche wurden mit *Neisseria gonorrhoeae* (N.go.) 1608/83 (MHK = 0,031 µg/ml) durchgeführt.

Tabelle 3 zeigt die Bakterizidieparameter von Cefodizim gegenüber N.go. 1608/83.

Tabelle 3 Parameter der Bakterizidie von Cefodizim gegenüber N.go. 1608/83

	$k_n <\%>$	$t(99\%) <h>$
(1) Serum, i.m.	0,00010	1,68
(2) Serum, i.v.	0,00024	1,45
(3) Periph. Komp., i.v.	0,00005	1,78
(4) SBF, i.v.	0,00076	2,08

Die folgenden Graphiken (Abb. 9 - 12), bei denen die koloniebildenden Einheiten (log KBE/ml) gegen die Zeit aufgetragen sind, veranschaulichen diese Zahlen.

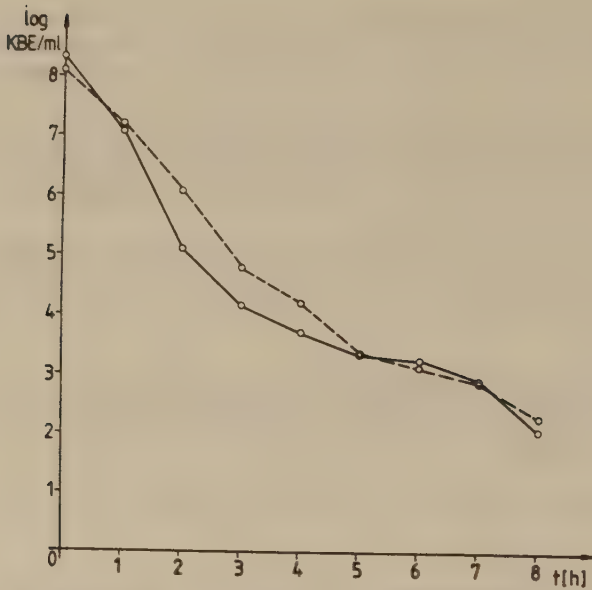


Abb. 9 Bakterizidie von Cefodizim (Serum, i.m.) gegenüber *N.go.* 1608/83

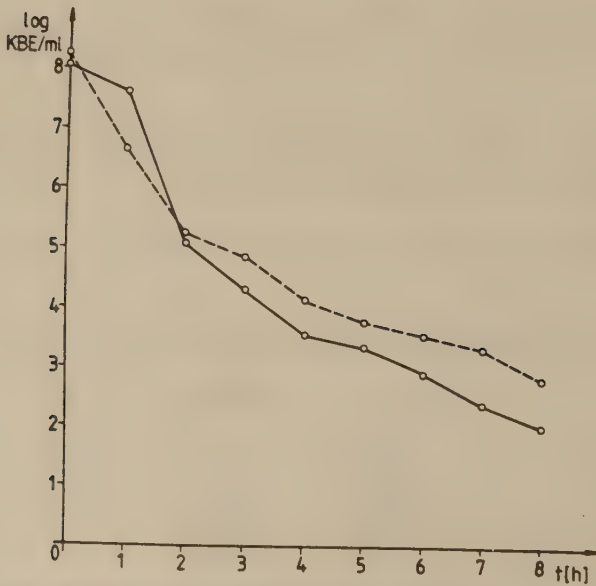


Abb. 10 Bakterizidie von Cefodizim (Serum, i.v.) gegenüber *N.go.* 1608/83

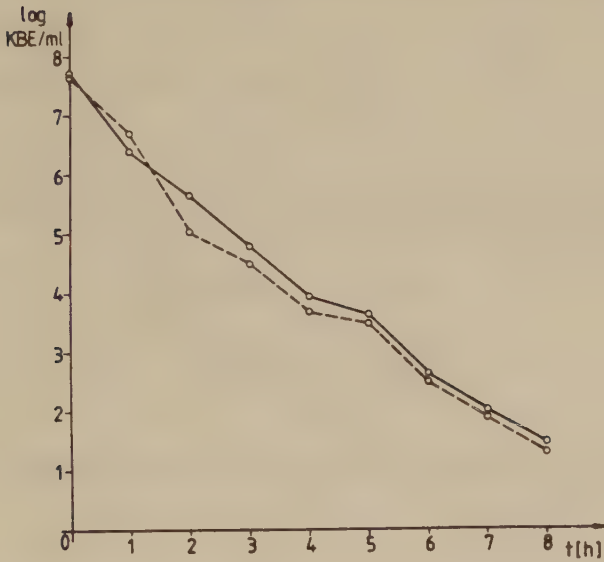


Abb. 11 Bakterizidie von Cefodizim (Periph.Komp.) gegenüber *N.go.* 1608/83

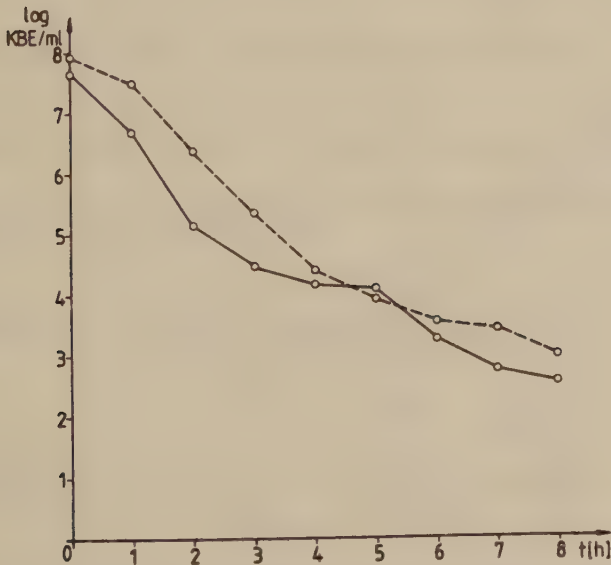


Abb. 12 Bakterizidie von Cefodizim (SBF, i.v.) gegenüber *N.go.* 1608/83

3.2 Gonozider Effekt bei simulierten Cefprozim-Plasmaspiegeln

Der Übersicht halber sind k_n und $t(99\%)$ zunächst tabellarisch dargestellt (Tabelle 4).

Tabelle 4 Parameter der Bakterizidie von Cefprozim (1 g, i.m., Plasmaspiegel) gegenüber *N.go.* 160/83 und *N.go.* 1608/83

	$k_n <\%>$	$t(99\%) <h>$
<i>N.go.</i> 160/83	0.000 067	1,81
<i>N.go.</i> 1608/83	0.000 063	1,39

Die folgenden Graphiken (Abbildungen 13 und 14) zeigen die Bakteriendichte im Verlauf der Experimente.

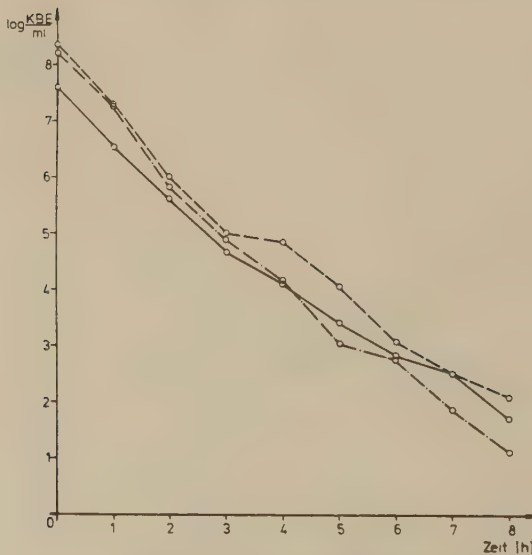


Abb. 13 Bakterizidie von Cefprozim (Plasma) gegenüber *N.go.* 160/83

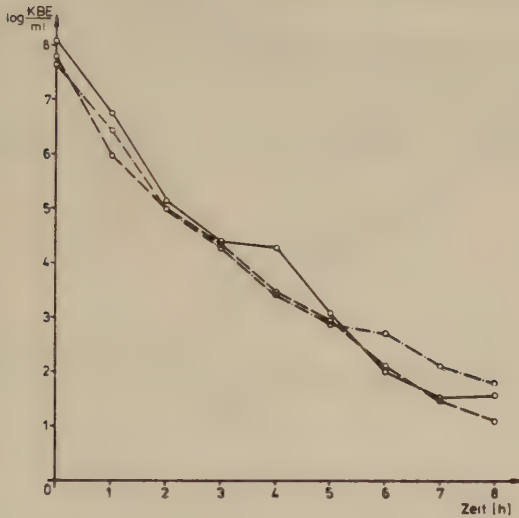


Abb. 14 Bakterizidie von Ceftizoxim (Plasma) gegenüber *N.go.* 1608/83

3.3 Bakterizide Wirkung bei Cefotiam-Plasmaspiegeln

Auch hier seien, der Anschaulichkeit halber, die Bakterizidieparameter zunächst tabellarisch dargestellt (Tabelle 5).

Tabelle 5 Parameter der Bakterizidie von Cefotiam (1 g, i.m., Plasmaspiegel) gegenüber *N.go.* 160/83 und *N.go.* 1608/83

	$k_n < \% >$	$t(99\%) < h >$
<i>N.go.</i> 160/83	0.000 051	1,38
<i>N.go.</i> 1608/83	0.000 019	1,78

Die folgenden Graphiken (Abbildungen 15 und 16) stellen die Keimdichte dar.

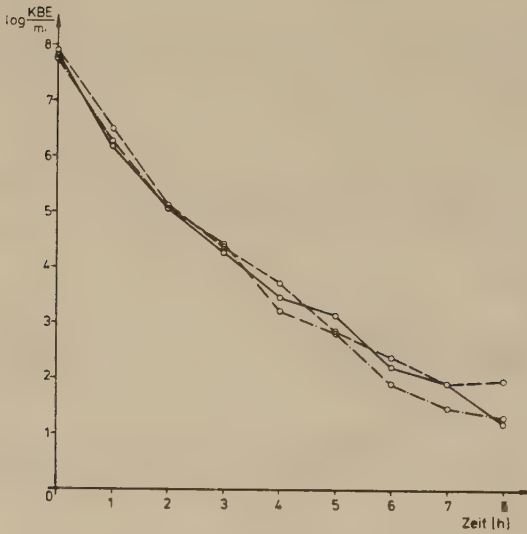


Abb. 15 Bakterizidie von Cefotiam (Plasma) gegenüber *N.go.* 160/83

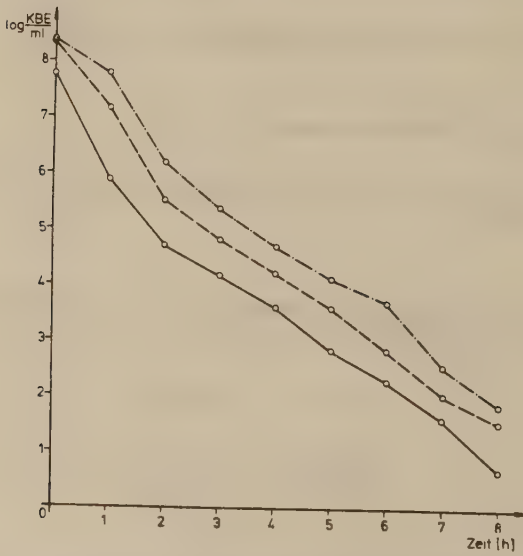


Abb. 16 Bakterizidie von Cefotiam (Plasma) gegenüber *N.go.* 1608/83

3.4 Dosisabhängige gonozide Wirkung von Ceftriaxon-Plasmaspiegeln

Hier wurde eine i.m. Injektion von 1000 mg simuliert, wobei die Antibiotikumdosis (um auf die ungebundenen Serumkonzentrationen im Kulturgefäß A zu kommen) auf 3,62 mg berechnet wurde.

Danach wurden durch entsprechende Verkleinerung (0,90 mg, 0,45 mg ...) Einmalinjektionen von 250 mg, 125 mg, 50 mg und 25 mg simuliert.

Der bakterizide Effekt ist in den Abbildungen 17 mit 21 aufgezeigt.

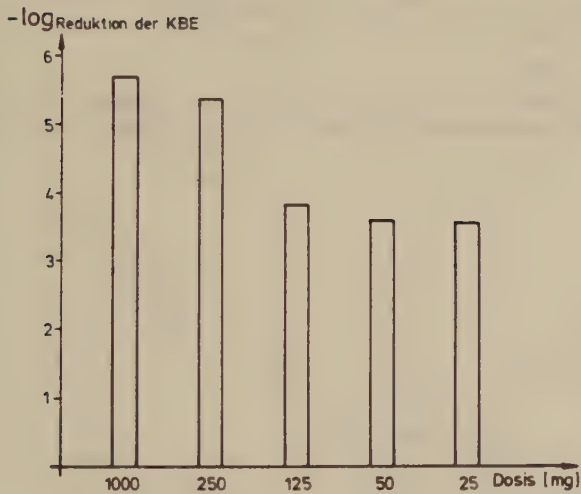


Abb. 17 Bakterizidie unterschiedlicher Ceftriaxon-Dosierungen gegenüber *Neisseria gonorrhoeae* 1608/83

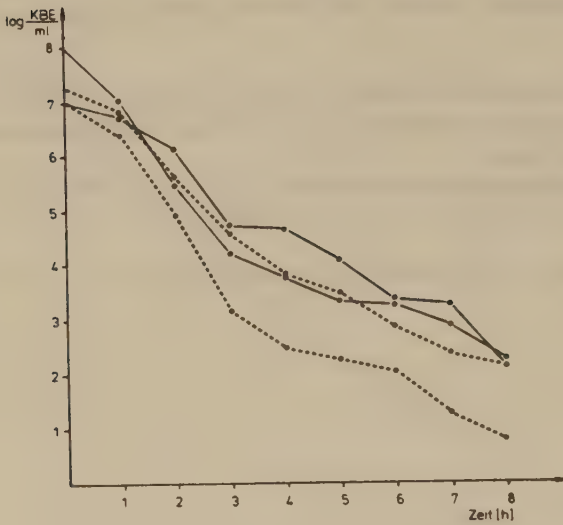


Abb. 18 Bakterizidie von Ceftriaxon (..... : 1000 mg; —: 250 mg) gegenüber *N.go.* 1608/83

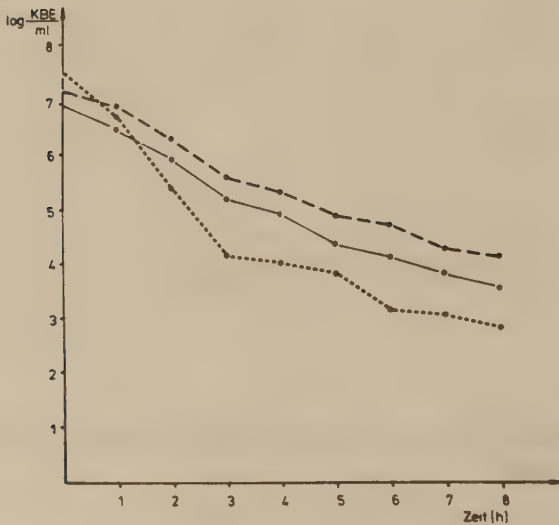


Abb.19 Bakterizidie von Ceftriaxon (125 mg) gegenüber *N.go.* 1608/83

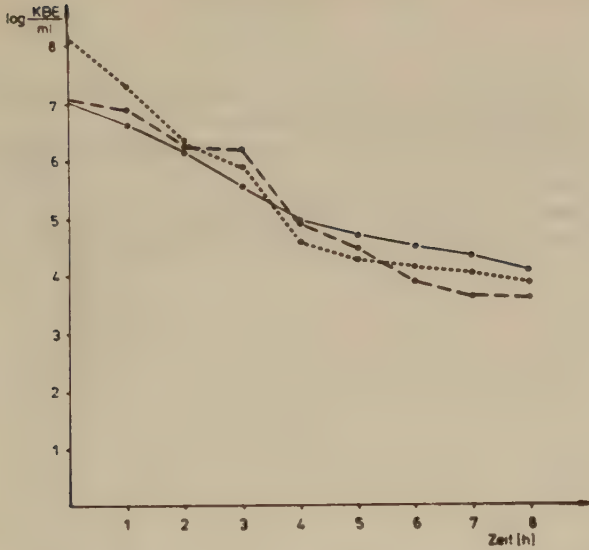


Abb. 20 Bakterizidie von Ceftriaxon (50 mg) gegenüber *N.go.* 1608/83

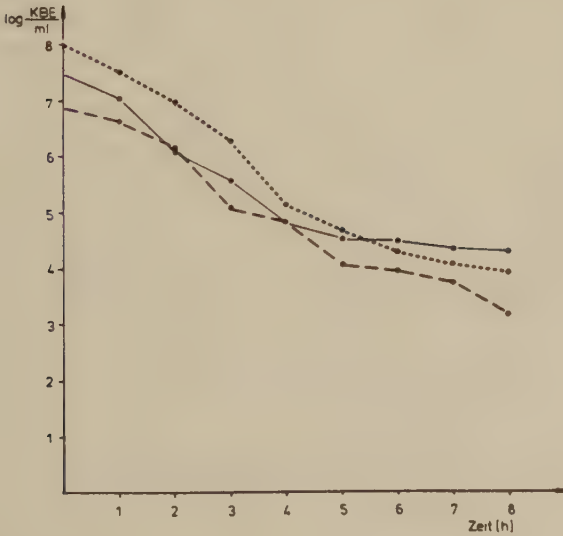


Abb. 21 Bakterizidie von Ceftriaxon (25 mg) gegenüber *N.go.* 1608/83

3.5 Bakterizider Effekt von Ofloxacin-Serumspiegeln

Hier wurden auf Kulturen von *N.go.* 160/83 und *N.go.* 1608/83 Serumspiegelverläufe nach einmaliger Gabe von 600 mg oral simuliert.

Da, wie Abb. 22 und Abb. 23 zeigen, eine vollkommene Eradizierung gelang, läßt sich k_n nicht angeben.

$t(99\%)$ liegt in allen Versuchen bei etwa 20 Minuten. Dies bestätigte sich auch bei drei weiteren Experimenten, die nicht in die Abbildungen 22 und 23 eingingen.

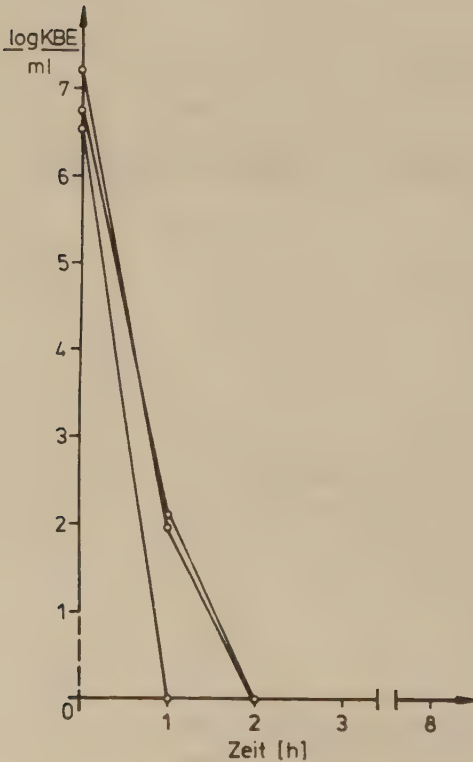


Abb. 22 Bakterizidie von Ofloxacin (600 mg oral) gegenüber *N.go.* 160/83

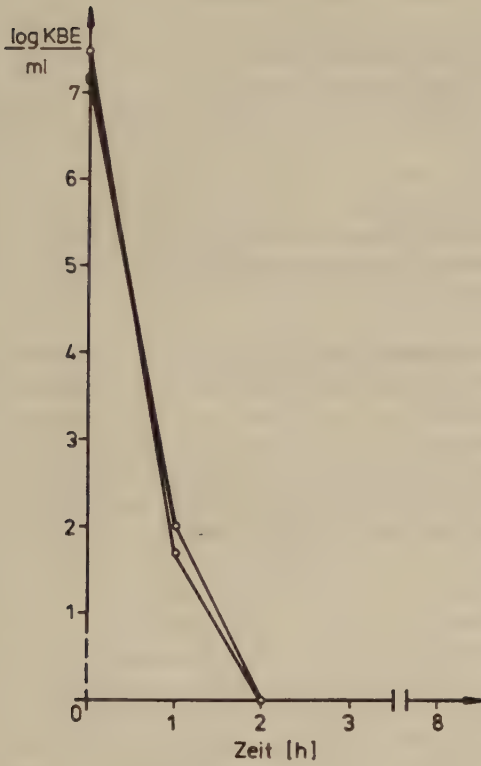


Abb. 23 Bakterizidie von Ofloxacin (600 mg oral) gegenüber *N.go.* 1608/83

4 DISKUSSION

4.1 Cefodizim

Die Eliminationskonstanten der Versuche (1) "Serum i.m.", (2) "Serum i.v." und (3) "Periph.Komp." sind nahezu gleich (s. Tab. 2).

Die Absorptionskonstante ist bei Versuch (1) am niedrigsten, etwas höher bei (3) und unbestimmbar groß bei (2).

Beim Betrachten der Ergebnisse fällt auf, daß sich die unterschiedlichen k_n -Werte "nur" um den Faktor 2 unterscheiden. Dies mag auf den ersten Blick hoch erscheinen, ist aber angesichts der Größenordnung (die KBE/ml werden auf ein Millionstel reduziert) nicht relevant.

Eindrucksvoll ist auch, daß der Versuch (2) - i.v. Serum - in der vergleichsweise kürzesten Zeit (1,45 h) eine 99 %ige Bakterizidie zeigt. Am wenigsten wirksam erweist sich die Kinetik von Versuch (4) - Saugblasenflüssigkeit mit langsamster Absorption und Elimination. K_n und $t(99\%)$ sind hier am höchsten. Da bei allen vier Experimenttypen der Spiegel weit über der MHK liegt ist offensichtlich, daß weniger die Überschreitung dieser, sondern vielmehr der schnelle Anstieg der Antibiotikumkonzentration mitentscheidend für den Behandlungserfolg ist (180).

Bei der vergleichenden Untersuchung der bakteriziden Wirkung von Plasmaspiegeln nach intravenöser bzw. intramuskulärer Injektion von Cefodizim (1 g) ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich des gonoziden Effektes. Anhand dieser Ergebnisse kann daher keine definitive Aussage gemacht werden, welche Art der Applikation klinisch vorzuziehen sei. Zieht man jedoch die Nachteile der intramuskulären Injektion wie Spritzenabszesse und Schmerzhaftigkeit, sowie systemische und allergisierende Wirkungen des zugesetzten Lokalanästhetikums in Betracht, so wäre bei der hier im Grasso-Modell nachgewiesenen gleichen In vitro-Wirksamkeit beider Konzentrationsverläufe die intravenöse Verabreichung vorzuziehen. Allgemein läßt sich aus den durchgeführten Untersuchungen ableiten, daß Cefodizim in hohem Maße für die Einmaltherapie der Gonorrhoe geeignet erscheint und somit eine Alternative zu den herkömmlichen Antibiotika darstellt.

Auch an Tierversuchen wurde Cefodizim ausführlich untersucht (97). Unter anderem zeigte sich, daß lokale Infektionen offenbar besser als mit Cefotaxim, einem hochwirksamen Cephalosporin der dritten Generation, angegangen werden können (98). Außerdem gibt es Hinweise dafür, daß Cefodizim möglicherweise immunstimulatorisch wirkt (119).

4.2 Ceftrizoxim

Die hohe In vitro-Wirksamkeit von Ceftrizoxim gegenüber *Neisseria gonorrhoeae*, wie sie mit Hilfe der MHK-Bestimmung evaluiert wurde (MHK-Wert für beide Stämme: 0,008 ug/ml), konnte durch die Simulation der Plasmaspiegelverläufe eindrucksvoll bestätigt werden. Dabei war es in seiner Wirkung dem Cefodizim etwas überlegen. K_n liegt für *Neisseria gonorrhoeae* 160/83 bei 0,000 06 %, für *Neisseria gonorrhoeae* 1608/83 bei 0,000 07 %. Unterschiede zeigten sich jedoch bei $t(99\%)$. Hier wirkte Ceftrizoxim auf *Neisseria gonorrhoeae* 1608/83 sehr viel schneller ($t(99\%) = 1,39$ h) als gegen *Neisseria gonorrhoeae* 160/83 ($t(99\%) = 1,81$ h).

Die sowohl durch die MHK-Bestimmung, als auch durch die hier vorliegenden Versuche im Grasso-Modell gezeigte ausgeprägte In vitro-Wirksamkeit von Ceftrizoxim konnte auch klinisch nachvollzogen werden. So brachten mehrere Studien hervorragende Therapieerfolge (125,174,177). In zwei Studien wird sogar von 100 % Heilungsrate bei unkomplizierter Gonorrhoe gesprochen (74,108). Bei ersterer wurden ausschließlich durch Penizillinasebildner verursachte Urethritiden behandelt.

Die klinische Erfahrung lehrt, daß es bei Cephalosporinen und insbesondere bei Ceftrizoxim gelegentlich zu Schmerzen im Injektionsbereich kommt. Daher erscheint es überlegenswert, ob nicht, wie für Cefodizim, auch für dieses hochwirksame Antibiotikum eine intravenöse Injektion in der Einmaltherapie der unkomplizierten Gonorrhoe vorzuziehen wäre.

4.3 Cefotiam

Auch für dieses Antibiotikum konnte eine hohe Abtötungsgeschwindigkeit gemessen werden. Die maßgebenden k_n -Werte lagen bei 0,000 05 % für *Neisseria gonorrhoeae* 160/83 und bei 0,000 02 % für *Neisseria gonorrhoeae* 1608/83. Damit waren sie sogar geringfügig besser als die bei Ceftrizoxim ermittelten Werte.

Begünstigt wird der bakterizide Effekt des simulierten Plasmaspiegelverlaufs von Cefotiam durch das schnelle Erreichen eines im Vergleich zu den anderen getesteten Substanzen sehr hohen Spitzenspiegels (Abbildung 8) (180).

Darüber hinaus weist Cefotiam eine im Vergleich zu Ceftrizoxim größere Fläche unter der Plasmaspiegelkurve auf. Dies gilt allgemein als prognostisch günstiger Parameter für das zu erwartende Ausmaß der Bakterizidie (111).

Eher als ungünstig ist dagegen die kurze Halbwertszeit von 89,4 Minuten anzusehen. Dies könnte der Grund dafür sein, daß Cefotiam in klinischen Studien bei unkomplizierter Gonorrhoe nur zu 90 % wirksam war (109). Dieses Faktum scheint zunächst im Widerspruch zur hervorragenden Bakterizidie zu stehen, wie sie sich

in den durchgeführten Versuchen zeigte. Es wurden jedoch die Plasmaspiegelverläufe simuliert. Die im menschlichen Organismus am Infektionsort auftretenden Cefotiamkonzentrationen sind niedriger. Aufgrund der bereits angesprochenen kurzen Halbwertszeit ist daher nicht sichergestellt, ob der MHK-Wert des jeweiligen Stammes von *Neisseria gonorrhoeae*, hier 0,25 µg/ml, lange genug und in ausreichendem Maße im erkrankten Gewebe übertroffen wird.

Besonders unter dem Aspekt der vergleichsweise hohen MHK-Werte von Cefotiam gegenüber *Neisseria gonorrhoeae* (42,104,109) bietet sich somit eine Erklärungsmöglichkeit für die relativ große Anzahl der Therapieversager in klinischen Studien an.

4.4 Ceftriaxon

Auch beim Ceftriaxon liegen die k_n -Werte für hohe Dosierungsschemata im Bereich der anderen Antibiotika (für 1000 mg: 0,000 19 %; für 250 mg: 0,000 42 %). Ab einer Dosierung von 125 mg i.m. konnte eine deutliche Abnahme der Bakterizidie festgestellt werden ($k_n = e$ -Keimzahlreduktion) (Abbildung 17).

Für die 125 mg-, 50 mg- und 25 mg-Äquivalente betrug k_n 0,0151 %, 0,0263 % und 0,0245 %.

Somit zeigte sich neben einer stetigen Abnahme eine deutlich verminderte Bakterizidie beim Übergang von 250 mg auf 125 mg.

Interessanterweise ist dies auch der Bereich, in dem sich die meisten Therapiestudien bewegen (28,56,72,73,91,114). Manche Autoren propagieren eine Einmalinjektion von 125 mg (Handsfield et al. (72,73) erreichten 98 % Heilung), andere bevorzugen die doppelte Dosis.

Da offensichtlich 50 mg nicht mehr zur sicheren Therapie ausreicht (56), erscheint, auch um genügend Sicherheit vor einer neuerlichen Keimselektion (entsprechend dem Penizillin G) zu haben, 250 mg die erforderliche Dosis.

Für die Möglichkeit einer In vitro-Dosisfindung können die hier vorliegenden Ergebnisse nur als vorläufig bezeichnet werden. Die Zahl der untersuchten Keime müßte, um eine statistische Aussagefähigkeit zu erlangen, wesentlich höher sein. Möglicherweise wäre der mit dem Stamm 1608/83 infizierte Patient bei Gabe von 125 mg Ceftriaxon intramuskulär nicht geheilt worden.

Ceftriaxon zeigt gegenüber *Neisseria gonorrhoeae* äußerst niedrige MHK-Werte (32,117,148). Zu bedenken ist jedoch die sehr hohe Plasmaeiweißbindung im menschlichen Organismus von über 95 %, was in niedrigeren Spitzenspiegeln resultiert. Dies erklärt möglicherweise den, gemessen am k_n -Wert, niedrigeren bakteriziden Effekt von Ceftriaxon im Vergleich zu den anderen untersuchten Cephalosporinen. Daß es klinisch trotzdem hervorragend wirksam ist, mag auf die sehr

lange biologische Halbwertszeit zurückzuführen sein. Dadurch wird im menschlichen Organismus über viele Stunden eine ausreichend hohe Antibiotikumkonzentration am Ort der Infektion sichergestellt.

Ceftriaxon wurde sehr erfolgreich auch für komplizierter zu behandelnde Erscheinungsformen der Gonorrhoe eingesetzt, beispielsweise bei Pharyngealgonorrhoe (89), Rektalgonorrhoe (90) und bei der Ophthalmoblenorrhoe des Neugeborenen (113). In Tierversuchen wurden außerdem erfolgreichen Anwendungen bei der disseminierten Gonorrhoeinfektion beschrieben (33).

Da bei Einmalinjektion von 250 mg übereinstimmend Heilungsquoten von 100 % beschrieben sind, könnte sich Ceftriaxon bald als das Mittel der Wahl bei Gonorrhoe etablieren.

4.5 Ofloxacin

Bei Betrachtung des gonoziden Effektes bei Simulation von Ofloxacinserumspiegeln fällt die vollkommene Eradizierung der Keime nach zwei Stunden auf. Obwohl Ofloxacin zumindest hinsichtlich des MHK-Wertes bei weitem nicht das wirksamste der hier untersuchten fünf Chemotherapeutika zu sein scheint, steht seine extrem hohe Wirksamkeit im Grasso-Modell in klarem Gegensatz zu den getesteten Cephalosporinen. Soweit bekannt, wurde eine vollständige Eradizierung der Keime im Grasso-Modell weder bei *Neisseria gonorrhoeae*, noch bei einer anderen Spezies beobachtet.

Möglicherweise hängt die durchschlagende Wirkung mit einer irreversiblen Bindung an die Bakterien zusammen, beispielsweise an die Zellmembran. Gleiches könnte sich aber, wenn dies so wäre, auch im menschlichen Organismus abspielen. Die Möglichkeit einer Bindung von Ofloxacin an die Gonokokken findet in der Tatsache Unterstützung, daß die zur Keimzahlbestimmung auf den Agarplatten angesetzten Gonokokkenkulturen nach einer Stunde Versuchsdauer deutlich kleiner waren als die zu Beginn des Experimentes angelegten.

Die Quinolone wurden bezüglich Wirkungsweise, Mutantenselektion und der damit verbundenen Resistenz ausführlich untersucht (9,10,41,87,163). Ofloxacin zeichnet sich durch schnelle Resorption und lange Wirkungsdauer aus (37,123). Die MHK bewegt sich im mittleren Bereich (163,186). Anzumerken ist, daß andere Chinolinkarbonsäurederivate, beispielsweise das Ciprofloxacin, in vitro bis zu 20 mal wirkungsvoller als Ofloxacin sind (87).

Trotz der nur relativ geringen intrinsischen Aktivität, aber der doch vorhandenen guten pharmakokinetischen Eigenschaften, wurden die Quinolone bereits mehr-

fach in der Gonorrhoeotherapie eingesetzt (34,75,127,138,140,142,191). So wurde bei oraler Gabe von 100 mg bzw. 200 mg Ofloxacin in der Einmalbehandlung der unkomplizierten Gonorrhoe von 100 %-igen Therapieerfolgen berichtet (142). In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch die orale Gabe von 600 mg Ofloxacin, entsprechend der pharmakokinetischen Studie von Lockley et al. (123), simuliert.

Wie oben bereits erwähnt, wurde dabei ein überzeugender bakterizider Effekt erzielt. Berücksichtigt man die optimale klinische Wirksamkeit bei Applikation von nur 100 mg bzw. 200 mg, so ist offensichtlich eine ausreichende Sicherheitsmarge vorhanden, um langfristig einer Resistenzentwicklung vorbeugen zu können.

Zu beachten sind jedoch die bei Quinolonen beschriebenen Knorpelschäden bei trächtigen Versuchstieren (170). Deshalb sollte Ofloxacin in der Schwangerschaft bei unkomplizierter Gonorrhoe nicht eingesetzt werden, zumal ja durch die Cephalosporine eine nur gering toxische, wenn auch etwas teurere, klinisch jedoch im selben Maße wirksame Ausweichmöglichkeit gegeben ist.

Gerade bei der Simulation von Ofloxacinserumspiegeln im Grasso-Modell wurde aufgrund der Diskrepanz von MHK-Werten und dynamischen Untersuchungen die Notwendigkeit für die Einbeziehung pharmakokinetischer Aspekte in die In vitro-Testung von Chemotherapeutika deutlich.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die getesteten Cephalosporine Cefodizim, Ceftizoxim und Cefotiam erwiesen sich bei Plasma- und Gewebespiegelsimulationen nach intramuskulärer Injektion als hochwirksam. Es zeigten sich durchwegs Keimzahlreduktionen der untersuchten *Neisseria gonorrhoeae*-Stämme 160/83 bzw. 1608/83 von fünf bis weit über sechs Zehnerpotenzen. Deswegen erscheint die Einmaltherapie der durch β -Laktamasebildner verursachten unkomplizierten Gonorrhoe mit diesen drei Chemotherapeutika aussichtsreich. Die mit Cefodizim zusätzlich durchgeführten Simulationen von i.v.-Spiegeln im Plasma zeigten keine nennenswerten Unterschiede im Vergleich zur Bakterizidie der entsprechenden i.m.-Simulationen.

Die mit Ceftriaxon durchgeführten Serumspiegelsimulationen ergaben bei Dosierungen von 1000 mg und 250 mg deutlich stärkere gonozide Wirkungen (weit über fünf Zehnerpotenzen) als bei 125 mg, 50 mg und 25 mg. Dies deckt sich mit den Ergebnissen klinischer Studien, wo bei einer Dosierung von 125 mg bereits Therapieversager beobachtet wurden. Daher ist wohl eine Dosis von mindestens 250 mg für einen ausreichenden Behandlungserfolg erforderlich.

Des weiteren wurden die Serumspiegel nach oraler Gabe von 600 mg Ofloxacin simuliert. Dabei kam es zu einer vollständigen Eradizierung der Gonokokken. Eine ähnlich drastische Wirkung eines Chemotherapeutikums wurde unter vergleichbaren Bedingungen bisher gegenüber keiner Bakterienspezies beobachtet.

Sowohl die vier getesteten Cephalosporine als auch Ofloxacin erwiesen sich in den vorliegenden Untersuchungen als in hohem Maße geeignet für die Einzeitbehandlung der unkomplizierten Gonorrhoe.

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Alfonso E, Friedland B, Hupp S, Olsen, Senikowich K, Sklar VEF, Forster RK (1983) *Neisseria gonorrhoeae* conjunctivitis, an outbreak during an epidemic of acute hemorrhagic conjunctivitis. *J Am Med Ass* 250: 794-795
2. Anderson JD (1985) Relevance of urinary bladder models to clinical problems and to antibiotic evaluation. *J Antimicrob Chemother* 15 (suppl A): 111-115
3. Anonymous (1983) Penicillinase-producing gonococci in Britain, 1983. *Brit Med J* 288: 1746
4. Anonymous (1987) Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*- United States, 1986. *J Am Med Ass* 257: 1579-1580
5. Ansink-Schipper MC, van Embden JDA, van Klingeren B, Woudstra R (1982) Further spread of plasmids among different auxotypes of penicillinase-producing gonococci. *Lancet* i: 445-446
6. Ansink-Schipper MC, Huikeshoven MH, Woudstra RK, Klingeren B, Koning GAJ, Tio D, Jansen Schoonhoven F, Coutinho RA (1984) Epidemiology of PPNG infections in Amsterdam. *Br J Vener Dis* 60: 23-28
7. Ashford WA, Golash RG, Hemming VG (1976) Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* ii: 657-658
8. Barlow D, Phillips I (1984) Cefotaxime in the treatment of gonorrhoea caused by β -lactamase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *J Antimicrob Chemother* 14(suppl B): 291-293
9. Bauernfeind A, Petermüller C, Heinrich B, Gablac R (1986) Abhängigkeit von Bakterizidie und Mutantenselektion bei 4-Chinolonen von deren Serumkonzentrationsverläufen. *Infection* 14 (suppl 1): 26-30
10. Bauernfeind A, Sauerwein D, Danninger J, Keding M (1984) Reduktion der Empfindlichkeit von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber neuen 4-Chinolonen durch Mutation in vitro und in vivo. In: Stille W, Adam D, Eickenberg H-U, Knothe H, Ruckdeschel G, Simon C (Hrsg) Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie Bd 3-5. Futuramed Verlag, München, S 521-529
11. Bell SH (1986) Incidence of gonorrhoea and fear of AIDS. *Lancet* ii: 1159
12. Bergan T, Carlsen IB (1985) Effect of antibiotics eliminated by first order kinetics. *J Antimicrob Chemother* 15 (suppl A): 147-152
13. Bergan T, Carlsen IB, Fuglesang JE (1980) An in vitro model for monitoring bacterial responses to antibiotic agents under simulated in vivo conditions. *Infection* 8 (suppl 1): 96-102

14. Blaser J (1985) In-vitro model for simultaneous simulation of the serum kinetics of two drugs with different half-lives. *J Antimicrob Chemother* 15(suppl A): 125-130
15. Blaser J, Stone BB, Zinner SH (1985) Two compartment kinetic model with multiple artificial capillary units. *J Antimicrob Chemother* 15 (suppl A): 131-137
16. Blaser J, Stone BB, Zinner SH (1985) Efficacy of intermittent versus continuous administration of netilmicin in a two-compartment in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother* 27: 343-349
17. Boakes AJ, Loo PSL, Ridgway GL, Tovey S, Oriel JD (1984) Treatment of uncomplicated gonorrhoea in women with a combination of rifampicin and erythromycin. *Br J Vener Dis* 60: 309-311
18. Bohnhoff M, Morello JA, Lerner SA (1986) Auxotypes, penicillin susceptibility, and serogroups of *Neisseria gonorrhoeae* from disseminated and uncomplicated infections. *J Infect Dis* 154: 225-230
19. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH (1984) *Dermatologie und Venerologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo S 53-66
20. Brisson A-M, Bryskier A, Millerioux L, Fourtillan J-B (1984) Pharmacokinetics of cefotiam administered intravenously and intramuscularly to healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 26: 513-518
21. Britigan BE, Cohen MS, Sparling PF (1985) Gonococcal infection: a model of molecular pathogenesis. *New Eng J Med* 312: 1683-1694
22. Brown S, Biddle J, Warnnissorn T, Panikabutra K, Traisupa A (1982) Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Bangkok: is single-drug treatment passé. *Lancet* ii: 1366-1368
23. Brunham RC, Fransen L, Plummer F, Piot P, Slaney L, Bygdeman S, Nsanze H (1985) Antimicrobial susceptibility testing and phenotyping of *Neisseria gonorrhoeae* isolated from patients with ophthalmia neonatorum in Nairobi, Kenya. *Antimicrob Agents Chemother* 28: 393-396
24. Carlson B (1986) Plasmid-mediated tetracycline-resistant *Neisseria gonorrhoeae* - Georgia, Massachusetts, Oregon. *J Am Med Ass* 256: 25
25. Carnei de I (1983) Single-drug therapy of gonorrhoea with the new cephalosporins ? *Lancet* i: 821
26. Casagrandi C, Coppins M, Bondi M, Manicardi G (1985) Plasmids in *Neisseria gonorrhoeae*. *Eur J Sex Transm Dis* 2: 127-128
27. Chitwarakorn A, Ariyarat C, Panikabutra K, Buateing A, Biddle J, Thompson S, Brown S (1985) Treating gonococcal infections resistant to penicillin in Bangkok: comparison of cefuroxime and spectinomycin. *Genitourin Med* 61: 306-310
28. Clay JC, Veeravahu M, Sumathipala ATH (1985) Ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhoea in males and females. *Eur J Sex Transm Dis* 2: 99-102

29. Cohen MS, Cooney MH (1984) A bacterial respiratory burst: stimulation of the metabolism of *Neisseria gonorrhoeae* by human serum. *J Infect Dis* 150: 49-56
30. Cohen MS, Cooney MH, Blackman E, Sparling F (1983) In vitro antimicrobial susceptibility of penicillinase-producing and intrinsically resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 24: 597-599
31. Collier AC, Judson FN, Murphy VL, Leach LA, Root CJ, Handsfield HH (1984) Comparative study of ceftriaxone and spectinomycin in the treatment of uncomplicated gonorrhoea in women. *Am J Med* (Oct): 68-72
32. Coovadia YM, Ramsaroop U (1984) In vitro antimicrobial susceptibilities of penicillinase-producing and non-penicillinase-producing strains of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Durban, South Africa. *Antimicrob Agents Chemother* 26: 770-772
33. Corbeil LB, Wunderlich AC, Corbeil RR, McCutchan JA, Ito JJ, Braude AI (1979) Disseminated gonococcal infection in mice. *Infect Immun* 26: 984-990
34. Crider SR, Colby SD, Miller LK, Harrison WO, Kerbs SBJ, Berg SW (1984) Treatment of penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with oral norfloxacin. *New Engl J Med* 311: 137-140
35. Csango PA, Salveson A, Gundersen T, Jagars G, Bjerk AO (1984) Treatment of acute gonococcal urethritis in men with simultaneous infection with chlamydia trachomatis. *Br J Vener Dis* 60: 95-98
36. Culliton BJ (1976) Penicillin-resistant gonorrhoea: new strain spreading worldwide. *Science* 194: 1395-1397
37. Dagrosa E, Seeger K, Malerczyk V, Lameire N (1984) Pharmakokinetik von Ofloxacin (HOE 280). In: Stille W, Adam D, Eickenberg H-U, Knothe H, Ruckdeschel G, Simon C (Hrsg) Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie Bd 3-5. Futuramed Verlag, München, S 665-671
38. Davey P (1983) New cephalosporins: a warning. *Lancet* i: 1052
39. Delsignore R, Baroni CM, Crotti G, Mineo F, Butturini U, Ascalone V, Cisternino M (1983) Absolute bioavailability of ceftriaxone after intramuscular administration to healthy volunteers. *Chemotherapy* 29: 157-162
40. Dickgießer N (1983) β -Laktamase-positive *Neisseria gonorrhoeae*: Isoelektrofokussierung der β -Laktamasen und Plasmidnachweis im Agarosegel. *Akt Dermatol* 9: 179-183
41. Dickgießer R (1984) Wirkungsweise und Resistenzmechanismen der Gyrasehemmer. *Immun Infekt* 12: 298-302
42. Dickgiesser N, Kuntz P (1984) The activity of rosoxacin, fosfomycin, cefotiam, and spectinomycin on β -lactamase producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Br J Vener Dis* 60: 154-156

43. Dillon HC (1986) Prevention of gonococcal ophthalmia neonatorum. *New Engl J Med*: 1414-1415
44. Dillon JR, Pauze M (1983) Introductory address: resistance to antimicrobial agents. What next for *Neisseria gonorrhoeae* ? *Sex Transm Dis* 11: 353
45. Dillon JR, Pauzé M, Gould R, Sutherland R, Romanowski B (1986) Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* with pro-, orn-, Wi, Asia + phenotype. *Lancet* i: 103-104
46. Doraiswamy B, Hammerschlag MR, Pringle GF, du Bouchet L (1983) Ophthalmia neonatorum caused by β -lactamase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *J Am Med Ass* 250: 790-791
47. Dougherty TJ (1985) Involvement of a change in penicillin target and peptidoglycan structure in low-level resistance to β -lactam antibiotics in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 28: 90-95
48. Drews G (1983) *Mikrobiologisches Praktikum*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo S 134-138
49. Drews G (1983) *Mikrobiologisches Praktikum*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo S 168-177
50. Dubois D, Dereume JL, Lambert M (1985) Gonococcie et pustules des mains. *Dermatologica* 170: 276-279
51. Easmon CSF (1985) Gonococcal resistance to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 16: 409-412
52. Easmon CSF, Ison CA (1983) Treatment of gonorrhoea. *Lancet* ii: 288
53. Edwards LD, Gartner T (1984) Comparison between bacampicillin and amoxycillin in treating genital and extragenital infection with *Neisseria gonorrhoeae* and pharyngeal infection with *Neisseria meningitidis*. *Br J Vener Dis* 60: 380-383
54. Eichmann A (1983) Penizillinresistenz der Gonorrhö in Europa. *Der Hautarzt* 34: 537-538
55. Eichmann AR, Piffaretti JC (1984) Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* in Zurich, Switzerland. *Br J Vener Dis* 60: 147-150
56. Eichmann A, Weidmann G, Havas L (1981) One-dose treatment of acute uncomplicated gonorrhoea of male patients with ceftriaxone Ro 13-9904, a new parenteral cephalosporin. *Chemotherapy* 27 (suppl 1): 62-69
57. Embden van JDA, van Klingerden B, Dessens-Kroon M, van Wijngaarden LH (1981) Emergence in the Netherlands of penicillinase-producing gonococci carrying "Africa" plasmid in combination with transfer plasmid. *Lancet* i: 938
58. Etta van LL, Peterson LR, Fasching CE, Gerding DN (1982) Effect of the ratio of surface area to volume on the penetration of antibiotics into extravascular spaces in an in vitro model. *J Infect Dis* 146: 423-428

59. Etta van LL, Peterson LR, Fasching CE, Gerding DN (1983) Comparison study of the kinetics of ceftizoxime penetration into extravascular spaces with known surface area/volume ratio in vitro and in vivo in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 23: 49-53
60. Evans MA, Shanks CA, Brown KF, Triggs EJ (1984) Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling with pancuronium. *Eur J Clin Pharmacol* 26: 243-250
61. Fantasia M, Filetici E, Mondello F, Crescimbeni E, Belardi M (1983) β -lactamase producing *Neisseria gonorrhoeae* in Rome, Italy. *Br J Vener Dis* 59: 342-343
62. Faruki H, Kohmescher RN, McKinney WP, Sparling PF (1985) A community-based outbreak of infection with penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* not producing penicillinase (chromosomally mediated resistance). *New Engl J Med* 313: 607-611
63. Galeazzi RL, Benet LZ, Sheiner LB (1976) Relationship between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of procainamide. *Clin Pharmacol Ther* 20: 278-289
64. Goh BT, Rodin P, Johnston NA, Wong HHY (1985) Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*: epidemiology, antimicrobial susceptibility and plasmid types. *J Infection* 11: 63-69
65. Gouby A, Bourg G, Ramuz M (1986) Previously undescribed 6.6-kilobase R plasmid in penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 29: 1095-1097
66. Grasso S (1985) Historical review of in-vitro models. *J Antimicrob Chemother* 15 (suppl A): 99-102
67. Grasso S, Meinardi G, de Carneri I, Tamassia V (1978) News in vitro model to study the effect of antibiotic concentration and rate of elimination on antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 13: 570-576
68. Greenwood D (1985) An in-vitro model simulating the hydrokinetic aspects of the treatment of bacterial cystitis. *J Antimicrob Chemother* 15 (suppl A): 103-109
69. Hall JM (1985) An investigation of the side effects of an oral dose of eradacin (300 mgs) in 215 patients suspected of having gonorrhoea. *Eur J Sex Transm Dis* 3: 163-165
70. Hall WH, Opfer BJ (1984) Influence of inoculum size on comparative susceptibilities of penicillinase-positive and -negative *Neisseria gonorrhoeae* to 31 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 26: 192-195
71. Haller I (1985) Penetration of antibiotics through cell culture monolayers. *J Antimicrob Chemother* 15 (suppl A): 197-199

72. Handsfield HH, Murphy VL, Holmes KK (1981) Dose-ranging study of ceftriaxone for uncomplicated gonorrhea in men. *Antimicrob Agents Chemother* 20: 839-840
73. Handsfield HH, Murphy VL (1983) Comparative study of ceftriaxone and spectinomycin for treatment of uncomplicated gonorrhoea in men. *Lancet* ii: 67-70
74. Harrison WO, Sanchez PL, Lancaster DJ, Kerbs SB, Berg SW (1983) Ceftizoxime (FK-749) is effective therapy for urethritis caused by penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Dis* 11: 30-31
75. Harrison WO, Wignall FS, Kerbs SBJ, Berg SW (1984) Oral rosoxacin for treatment of penicillin-resistant gonorrhoea. *Lancet* i: 566
76. Hattingberg von HM, Brockmeier D, Kreuter G (1977) A rotating iterative procedure (RIP) for estimating hybrid constants in multicompartment analysis on desk computers. *Eur J Clin Pharmacol* 11: 381-388
77. Heckels JE (1984) Molecular studies on the pathogenesis of gonorrhoea. *J Med Microbiol* 18: 293-307
78. Herzog C, Ison CA, Easmon CSF (1983) Antimicrobial sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae*. *Br J Vener Dis* 59: 289-292
79. Herzog C, Ison CA, Easmon CSF (1983) Coping with the resistant gonococcus. *Lancet* i: 304
80. Hicks DA (1985) Treatment of gonococcal urethritis in men with acrosoxacin (eradicin) in comparison with penicillin. *Eur J Sex Transm Dis* 2: 103-105
81. Hira SK, Kamanga J, Mkandawire O, Patel JS, Balaji M (1985) Cefotaxime and ampicillin in the treatment of uncomplicated gonococcal urethritis in Zambia. *Eur J Sex Transm Dis* 3: 13-15
82. Hook EW, Holmes KK (1985) Gonococcal infections. *Ann Intern Med* 102: 229-243
83. Hobbs CJ, Wynne JM (1986) Gonorrhoea in children. *Brit Med J* 293: 1102
84. Husson MO, Courcol R, Izard D, Leclerc H (1984) Ceftizoxime (FK 749) in vitro antibacterial activity. *Infection* 12: 40-45
85. Ison CA, Gedney J, Harris JRW, Easmon CSF (1986) Penicillinase producing gonococci: a spent force ? *Genitourin Med* 62: 302-307
86. Ison CA, Littleton K, Shannon KP, Easmon CSF, Phillips I (1983) Streptomycin resistant gonococci. *Brit Med J* 287: 1827-1829
87. Jiménez BE, Escribá DF, Caballé L (1985) In vitro activity of the newer quinolones compared with the classic ones and tobramycin. *Infection* 13: 193-196
88. Joshi RJ, Lawande RV (1985) Cefoxitin sodium in uncomplicated gonococcal urethritis in males due to PPNG and non-PPNG strains. *Eur J Sex Transm Dis* 2: 221-222

89. Judson FN, Ehret JM (1984) Single-dose ceftriaxone to eradicate pharyngeal *Neisseria meningitidis*. *Lancet* ii: 1462-1463
90. Judson FN, Ehret JM, Handsfield HH (1985) Comparative study of ceftriaxone and spectinomycin for treatment of pharyngeal and anorectal gonorrhoea. *J Am Med Ass* 253: 1417-1419
91. Judson FN, Ehret JM, Root CJ (1983) Comparative study of ceftriaxone and aqueous procaine penicillin G in the treatment of uncomplicated gonorrhoea in women. *Antimicrob Agents Chemother* 23: 218-230
92. Kelman AW, Whiting B (1980) Modeling of drug response in individual subjects. *J Pharmacokinet Biopharm* 8: 115-130
93. Kerbs SB, Stone JR, Berg SW, Harrison WO (1983) In vitro antimicrobial activity of eight new β -lactam antibiotics against penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 23: 541-544
94. Khan MY, Gruniner RP, Nelson SM, Obaid SR (1982) Comparative in vitro activity of cefodizime, ceftazidime, aztreonam, and other selected antimicrobial agents against *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 23: 477-478
95. Kimberly M (1984) Chromosomally mediated resistant *Neisseria gonorrhoeae* - United States. *J Am Med Ass* 252: 752-753
96. Klaus U, Henninger W, Jacobi P, Wiedemann B (1981) Bacterial elimination and therapeutic effectiveness under different schedules of amoxillin administration. *Chemotherapy* 27: 200-208
97. Klesel N, Limbert M, Seeger K, Seibert G, Winkler I, Schrinner E (1984) Cefodizime, an aminothiazolylcephalosporin. II. comparative Studies on the pharmacokinetic behaviour in laboratory animals. *J Antibiot* 37: 901-909
98. Klesel N, Limbert M, Seibert G, Winkler I, Schrinner E (1984) Cefodizime, an aminothiazolyl cephalosporin. III. Therapeutic activity against experimentally induced pneumonia in mice. *J Antibiot* 37: 1712-1718
99. König P, Guggenbichler JP, Semenitz E, Foisner W (1986) Kill kinetics of bacteria under fluctuating concentrations of various antibiotics. I. Description of the model. *Chemotherapy* 32: 37-43
100. König P, Guggenbichler JP, Semenitz E, Foisner W (1986) Kill kinetics of bacteria under fluctuating concentrations of various antibiotics. II. Description of experiments. *Chemotherapy* 32: 44-58
101. Koning G, Tio D, van den Hoek JAR, Klingeren B (1983) Single 1 g dose of cefotaxime in the treatment of infections due to penicillinase-producing strains of *Neisseria gonorrhoeae*. *Br J Vener Dis* 59: 100-102
102. Korting HC (1984) Plasma and skin blister fluid levels of cefotiam and cefmenoxime after single intramuscular application of 1 g in gonorrhoea. *Chemotherapy* 30: 277-282

103. Korting HC (1984) Zephalosporin-Allergie und Zephalosporin-Kreuzallergie unter besonderer Berücksichtigung für die venerologische Therapie bedeutsamer anaphylaktischer Reaktionen. *Der Hautarzt* 35: 225-229
104. Korting HC (1984) In vitro susceptibility of recent isolates of *Neisseria gonorrhoeae* to cephalosporins of different generations and penicillin G: a comparative evaluation. *Dermatologica* 168: 67-72
105. Korting HC, Abeck D (1986) Serum-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains are markedly less susceptible to penicillin G and cefotiam in vitro, but not to the newest cephalosporins. *Eur J Sex Transm Dis* 3: 169-172
106. Korting HC, Beckenkamp B (1986) Repeated exposition of *Neisseria gonorrhoeae* to subinhibitory concentrations of antibiotics in liquid medium leads to a fast increase of its resistance with rifampicin, but not with penicillin G, cefotiam or ceftizoxime. *Eur J Sex Transm Dis* 3: 163-167
107. Korting HC, Behrendt H, Roth K-H, Neubert U (1984) Repeated exposures of antibiotic in vitro readily decreases susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to rifampicin, but not to new cephalosporins and penicillin G. *Chemotherapy* 30: 366-372
108. Korting HC, Neubert U (1984) Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to ceftizoxime in vitro and in vivo. *Chemotherapy* 30: 322-327
109. Korting HC, Neubert U (1985) Treatment of gonorrhoea with cefotiam: activity in vitro and clinical results of a 1-gram single-dose regimen. *Dermatologica* 171: 264-268
110. Korting HC, Neubert U, Abeck D, Jordan R, Luderschmidt C (1985) Gonoblenorrhoea adultorum (Gonococcal conjunctivitis) - a "disappearing disease" which does not disappear. *Dermatologica* 170: 17-21
111. Korting HC, Niederauer H, Ollert M (1986) Bactericidal activity of cefotiam and ceftizoxime against *Neisseria gonorrhoeae* in an in vitro model simulating plasma and cantharidal blister fluid levels after the single intramuscular application of one gram. *Chemotherapy* 32: 260-269
112. Korting HC, Schäfer-Korting M, Haag R, Mutschler E (1984) Plasma, cantharides blister fluid and suction blister fluid levels of ceftizoxime after the single intramuscular application of 1 g used for gonorrhoea. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 22: 218-220
113. Laga M, Naamara W, Brunham RC, D'Costa LJ, Nsanze H, Piot P, Kunimoto D, Ndinya-Achola JO, Slaney L, Ronald AR, Plummer FA (1986) Single-dose therapy of gonococcal ophthalmia neonatorum with ceftriaxone. *New Engl J Med* 315: 1382-1385
114. Lassus A, Renkonen OV, Salo O, Kanerva L, Juvakoski T, Lauharanta J (1984) One-dose treatment of acute uncomplicated gonorrhoea in male patients with ceftriaxone (Rocephin). *Eur J Sex Trans Dis* 2: 35-37

115. Lecaillon JB, Rouan MC, Binswanger U, Guibert J, Schoeller JP (1984) Pharmacokinetics of cefotiam and cefsulodin after simultaneous administration to patients with impaired renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 26: 268-372
116. Levy G, Koysooko R (1975) Pharmacokinetic analysis of the effect of theophylline on pulmonary function in asthmatic children. *J Ped* 86: 789-793
117. Liebowitz LD, Ballard RC, Koornhof HJ (1982) In vitro susceptibility and cross-resistance of south african isolates of *Neisseria gonorrhoeae* to 14 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 22: 598-603
118. Lim KB, Rajan VS, Giam YC, Lui EO, Sng EH, Yeo KL (1984) Two dose augmentin treatment of acute gonorrhoea in men. *Br J Vener Dis* 60: 161-163
119. Limbert M, Bartlett RR, Dickneite G, Klesel N, Schorlemmer HU, Seibert G, Winkler I, Schrinner E (1984) Cefodizime, an aminothiazolyl cephalosporin. IV. Influence on the immune system. *J Antibiot* 37: 1719-1726
120. Limbert M, Klesel N, Seeger K, Seibert G, Winkler I, Schrinner E (1984) Cefodizime, an aminothiazolylcephalosporin. I. In vitro activity. *J Antibiot* 37: 892-900
121. Lind I (1986) Present status of antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae*. *Eur J Sex Transm Dis* 3: 185-189
122. Lipsitt HJ, Parmet AJ (1984) Nonsexual transmission of gonorrhoea to a child. *New Engl J Med* 311: 470
123. Lockley MR, Wise R, Dent J (1984) The pharmacokinetics and tissue penetration of ofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 14: 647-652
124. Loo PS, Ridgway GL, Oriel JD (1985) Single dose ciprofloxacin for treating gonococcal infections in men. *Genitourin Med* 61: 302-305
125. Lutz B, Mogabgab WJ, Parks D, Pauling B, Beville R (1982) Comparison of ceftizoxime and penicillin for the treatment of uncomplicated gonorrhoea. *J Antimicrob Chemother* 10 (suppl C): 229-236
126. Mensing H, Felten G, Schulz HJ, Körner C (1985) Treatment of urethritis by thiamphenicol. *Eur J Sex Transm Dis* 3: 47-49
127. Miller LK, Sanchez PL, Berg SW, Kerbs SBJ, Harrison WO (1983) Effectiveness of azthreonam, a new antibiotic, against penicillin-resistant gonococci. *J Infect Dis* 148: 612
128. Mordenti JJ, Quontiliani R, Nightingale CH (1985) Combination antibiotic therapy: comparison of constant infusion and intermittent bolus dosing in an experimental animal model. *J Antimicrob Chemother* 15 (suppl A): 313-321
129. Morgan R (1986) Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* - United States, Florida. *J Am Med Ass* 255: 1674-1679

130. Morse SA, Vaughan P, Johnson D, Iglewski BH (1976) Inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* by a bacteriocin from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 10: 354-362
131. Morton RS (1984) Imported PPNG endemic in London. *Br J Vener Dis* 60: 275
132. Murakawa T, Sakamoto H, Hirose T, Nishida M (1980) New in vitro kinetic model for evaluating bactericidal efficacy of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 18: 377-381
133. Ng WS, Chau PY, Ling J, Echeverria P, Rockhill R, Arnold K (1983) Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* isolates from different localities in south east Asia. *Br J Vener Dis* 59: 232-236
134. O'Callaghan CH, Morris A, Kirby SM, Shingler AH (1972) Novel method for detection of beta-lactamases by using chromogenic cephalosporin substrate. *Antimicrob Agents Chemother* 1: 283-288
135. Ödegård K, Solberg O (1976) Isolation of a penicillinase producing strain of *Neisseria gonorrhoeae*. *Acta Path Microbiol Scand Sect B*, 84: 458-460
136. Osoba AO, Rotowa NA, Ogunganjo BO, Ochei J (1984) Review of penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* in Ibadan, Nigeria, and their susceptibility to antibiotics. *Eur J Sex Transm Dis* 1: 145-148
137. Palomares JC, Alvares Dardet C, Perea EJ (1984) A new previously undescribed plasmid in penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* in Spain. *J Antimicrob Chemother* 13: 397-398
138. Panikabutra K, Ariyarat C, Chitwarakorn A, Saensanoh C (1984) Rosoxacin in the treatment of uncomplicated gonorrhoea in men. *Br J Vener Dis* 60: 231-234
139. Panwalker AP (1985) Gonococcal epididymitis and pyelonephritis in a male. *Urology* 25: 630-631
140. Peeters M, van Dyck E, Piot P (1984) In vitro activities of the spectinomycin analog U-63366 and four quinolone derivatives against *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 26: 608-609
141. Percival A, Corkill JE, Arya OP, Rowlands J, Alergant CD, Rees E, Annels EH (1976) Penicillinase-producing gonococci in Liverpool. *Lancet* ii: 1379-1382
142. Perea EJ, Prados R, Rodríguez-Pichardo A, Herrera A, Aznar J (1986) Clinical efficacy of ofloxacin in the treatment of gonococcal and non-gonococcal urethritis. Second World Congress on Sexually Transmitted Diseases, Paris 1986
143. Perine PL, Schalla W, Siegel MS, Thornsberry C, Biddle J, Wong KH, Thompson SE (1977) Evidence for two distinct types of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* ii: 993-995

144. Perine PL, Totten PA, Holmes KK, Sng EH, Ratnam AV, Widy-Wersky R, Nsanze H, Habte-Gabr E, Westbrook WG (1985) Evaluation of a DNA-hybridization method for detection of african and asian strains of *Neisseria gonorrhoeae* in men with urethritis. *J Infect Dis* 152: 59
145. Peterson LR, Etta van LL, Fasching CE, Gerding DN (1984) Effect of protein binding on simulated intravascular and extravascular kinetics of cefotaxime in an in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother* 25: 58-61
146. Petzold D (1981) Gonorrhoe. In: *Dermatologie in Praxis und Klinik für die fachärztliche Weiterbildung*. Korting GW (Hrsg) Thieme, Stuttgart New York. SS.44.3-44.16
147. Phillips I (1976) β -lactamase-producing, penicillin-resistant gonococcus. *Lancet* ii: 656-657
148. Piziak MV, Woodbury C, Berliner D, Takafuji E, Kirkpatrick J, Opal S, Tramont E (1984) Resistance trends of *Neisseria gonorrhoeae* in the Republic of Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 25: 7-9
149. Rajan VS, Tham SN, Sng EH (1984) Gonococcal ulcers: a report of 18 cases. *Eur J Sex Transm Dis* 1: 149-153
150. Ratelle S, Morisset R (1985) Comparison of ampicillin and cefoxitin in the treatment of gonorrhoea. *Eur J Sex Transm Dis* 3: 23-24
151. Rattie ES, Ravin LJ (1975) Pharmacokinetic interpretation of blood levels and urinary excretion data for cefazolin and cephalothin after intravenous and intramuscular administration in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 7: 606-613
152. Rattie ES, Bernardo PD, Ravin LJ (1976) Pharmacokinetic interpretation of cephradine levels in serum after intravenous and extravascular administration in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 10: 283-287
153. Reuning RH, Sams RA, Notari RE (1973) Role of pharmacokinetics in drug dosage adjustment. I. Pharmacologic effect kinetics and apparent volume of distribution of digoxin. *J Clin Pharmacol* 13: 127-141
154. Rice RJ, Biddle JW, JeanLouis YA, DeWitt WE, Blount JH, Morse SA (1986) Chromosomally mediated resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the United States: results of surveillance and reporting, 1983-1984. *J Infect Dis* 153: 340-345
155. Rice RJ, Summer E, Thompson SE (1986) Treatment of uncomplicated infections due to *Neisseria gonorrhoeae*. *J Am Med Ass* 255: 1739-1746
156. Roberts M, Falkow S (1977) Conjugal transfer of R plasmids in *Neisseria gonorrhoeae*. *Nature* 266: 630-631
157. Rodriguez W, Saz AK (1975) Possible mechanism of decreased susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to Penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 7: 788-792
158. Rowe EL, Morozowich W (1969) A simple dilution analog computer for simulation of drug distribution processes. *J Pharm Sci* 58: 1375-1378

159. Ruutu P, Rajala R, Repo H, Hirvonen P, Lähdevarta J (1984) Septicemia caused by penicillinase-producing gonococcus. *J Am Med Ass* 251: 1836
160. Sastrowidjojo H, Idajadi A (1983) Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* among prostitutes in Surabaya. *Br J Vener Dis* 59: 98-99
161. Schäfer-Korting M, Korting HC, Maaß I, Klesel N, Grigoleit HG, Mutschler E (1986) Cefodizime penetration into skin suction blister fluid following a single intravenous dose. *Eur J Clin Pharmacol* 30: 295-298
162. Scully BE, Jules K, Neu HC (1983) In vitro activity and β -lactamase stability of cefodizime, an aminothiazolyl iminomethoxy cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 23: 907-913
163. Seibert G, Klesel N, Limbert M, Schrinner E, Winkler I (1984) Die antibakterielle Aktivität in vitro von Ofloxacin im Vergleich mit anderen oral verabreichten antimikrobiellen Substanzen bei Ampicillin-resistenten klinischen Isolaten. *Arzneimittelforsch* 34: 1552-1554
164. Shah PM (1980) An improved method to study antibacterial activity of antibiotics in an in-vitro model simulating serum levels. *Meth and Find Exptl Clin Pharmacol* 2: 171-176
165. Shah PM (1981) Bactericidal activity of ampicillin and amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 8 (suppl C): 93-99
166. Shah PM (1983) In-vitro activity of cefotetan, other β -lactams and netilmicin. *J Antimicrob Chemother* 11 (suppl A): 73-78
167. Shah PM (1985) Activity of imipenem in an in-vitro model simulating pharmacokinetic parameters in human blood. *J Antimicrob Chemother* 15 (suppl A): 153-157
168. Shah PM, Pütz H, Ruhstrat N, Ritz N, Stille W (1982) Bakterizide Aktivität von kontinuierlich abfallenden Cephalosporin-Konzentrationen. In: Stille W, Adam D, Eickenberg H-U, Knothe H, Ruckdeschel G, Simon C (Hrsg) Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie Bd 1. Futuramed Verlag, München S 67-71
169. Silber T (1984) Treatment for *Neisseria gonorrhoeae* and chlamydia trachomatis. *New Engl J Med* 311: 124-125
170. Simon C (1984) Im Tierexperiment beobachtete Knorpelschädigung durch Chinolone. In: Stille W, Adam D, Eickenberg H-U, Knothe H, Ruckdeschel G, Simon C (Hrsg) Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie Bd 3-5. Futuramed Verlag, München S 785-788
171. Simon C, Stille W (1985) Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. Schattauer, Stuttgart New York S 21-105
172. Simon C, Stille W (1985) Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. Schattauer, Stuttgart New York S 209-220
173. Simon C, Stille W (1985) Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. Schattauer, Stuttgart New York S 506

174. Slutkin G, Gottlieb A, Mills J (1982) Ceftizoxime for treatment of gonorrhoea. *J Antimicrob Chemother* 10 (suppl C): 237-240
175. Sng EH, Lim AL, Yeo KL (1984) Susceptibility to antimicrobials of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Singapore: implications on the need for more effective treatment regimens and control strategies. *Br J Vener Dis* 60: 374-379
176. Sous H, Hirsch I (1982) Antibakterielle Aktivität einiger neuer Cephalosporine im Grasso-Modell und an der infizierten Maus. In: Stille W, Adam D, Eickenberg H-U, Knothe H, Ruckdeschel G, Simon C (Hrsg) Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie Bd 1. Futuramed Verlag, München S 85-90
177. Spencer RC, Smith T, Talbot MD (1984) Ceftizoxime in the treatment of uncomplicated gonorrhoea. *Br J Vener Dis* 60: 90-91
178. Stamm WE, Guinan ME, Johnson C, Starcher T, Holmes KK, McCormack WM (1984) Effect of treatment regimens for *Neisseria gonorrhoeae* on simultaneous infection with chlamydia trachomatis. *New Eng J Med* 310: 545-549
179. Stapinski A, Dajek Z, Mroczkowski TF, Jagielski M (1984) Single-dose eradacin in the treatment of gonorrhoea in men. *Eur J Sex Transm Dis* 2: 21-24
180. Steigleder GK (1979) Dermatologie und Venerologie. Thieme, Stuttgart New York S 360
181. Steigleder GK (1986) Neues zur Gonokokkeninfektion. *Z Hautkr* 61: 5-6
182. Stolz E, Ong L, van Joost T, Michel MF (1984) Treatment of non-complicated urogenital, rectal and oropharyngeal gonorrhoea with intramuscular cefotaxime 1.0 g or cefuroxime 1.5 g. *J Antimicrob Chemother* 14 (suppl B): 295-299
183. Tapsall JW (1984) Penicillin sensitivity of gonococci in Australia: development of australian gonococcal surveillance programme. *Br J Vener Dis* 60: 226-230
184. Taylor DN, Panikabutra K, Chitwarakern A, Chen KCS, Wongba C, Echeverria P, Holmes KK (1985) Rapid identification of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* by detection of beta-lactamase in urethral exudates. *Lancet* ii: 625-626
185. Thin RN, Barlow D, Eykyn S, Phillips I (1983) Imported penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* becomes endemic in London. *Br J Vener Dis* 59: 364-368
186. Thomas L, Naumann P, Crea A (1986) In-vitro Aktivität von Ciprofloxacin und Ofloxacin gegen *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium*, *M. africanum*, *M. kansasii* und BCG-Stämme. *Immun Infekt* 14: 203-206
187. Tindall EA, Regan-Smith MG (1983) Gonococcal osteomyelitis complicating septic arthritis. *J Am Med Ass* 250: 2671-2673

188. Tupasi TE, Crisologo LB, Torres CA, Calubiran OV, de Jesus I (1983) Cefuroxime, thiamphenicol, spectinomycin, and penicillin G in uncomplicated infections due to penicillinase-producing strains of *Neisseria gonorrhoeae*. *Br J Vener Dis* 59: 172-175
189. Urabe S, Yoshida SI, Mizuguchi Y (1983) Epidemiology and treatment of gonorrhoea caused by penicillinase-producing strains of *Neisseria gonorrhoeae* in Fukuoka, Japan. *Br J Vener Dis* 59: 37-40
190. Veeryvahu M, Sumathipala AHT, Clay JC (1983) Cefoxitin v procaine penicillin in the treatment of uncomplicated gonorrhoea. *Br J Vener Dis* 59: 406
191. Vogel R, Deaney N, Round EM, VandenBurg MJ, Currie WJC (1984) Norfloxacin, amoxycillin, cotrimoxazole and nalidixic acid. A summary of 3-day and 7-day therapy studies in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 13 (suppl B): 113-120
192. Washington AE, Browner WS, Korenbrot CC (1987) Cost-effectiveness of combined treatment for endocervical gonorrhoea. *J Am Med Ass* 257: 2056-2060
193. Westenfelder M, Daschner F, Frankenschmidt A (1984) Konzentration von Ceftrizoxim in Serum, Muskel- und Nierengewebe. *Infection* 12: 17-19
194. Wiedemann B (1980) Microbiological basis of antibiotic therapy. *Infection* 8 (suppl 1): 6-13
195. Wiedemann B, Seeberg AH (1984) The activity of cefotiam on β -lactamase-producing bacteria in an in-vitro model. *J Antimicrob Chemother* 13: 111-119
196. Willcox RR (1982) Emergence in Britain of beta-lactamase-producing gonococci with new plasmid combination (correspondence). *Br J Vener Dis* 58: 347
197. Yeung KH, Dillon JR, Pauze M, Wallace E (1986) A novel 4.9-kilobase plasmid associated with an outbreak of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *J Infect Dis* 153: 1162-1165
198. Young H, Bain SSR (1983) *Neisseria* colonisation of the pharynx. *Br J Vener Dis* 59: 228-231

7 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

- Abb. 1 Strukturformel der Cephalosporine
 Abb. 2 Strukturformel von Cefodizim
 Abb. 3 Strukturformel von Ceftizoxim
 Abb. 4 Strukturformel von Cefotiam
 Abb. 5 Strukturformel von Ceftriaxon
 Abb. 6 Strukturformel von Ofloxacin
 Abb. 7 In vitro-Modell nach Grasso et al.
 Abb. 8 Simulierte Plasmaspiegel von Cefotiam und Ceftizoxim (Dosis: 1 g i.m.)
 Abb. 9 Bakterizidie von Cefodizim (Serum, i.m.) gegenüber *N.go.* 1608/83
 Abb.10 Bakterizidie von Cefodizim (Serum, i.v.) gegenüber *N.go.* 1608/83
 Abb.11 Bakterizidie von Cefodizim (Periph.Komp.) gegenüber *N.go.* 1608/83
 Abb.12 Bakterizidie von Cefodizim (SBF, i.v.) gegenüber *N.go.* 1608/83
 Abb.13 Bakterizidie von Ceftizoxim (Plasma) gegenüber *N.go.* 160/83
 Abb.14 Bakterizidie von Ceftizoxim (Plasma) gegenüber *N.go.* 1608/83
 Abb.15 Bakterizidie von Cefotiam (Plasma) gegenüber *N.go.* 160/83
 Abb.16 Bakterizidie von Cefotiam (Plasma) gegenüber *N.go.* 1608/83
 Abb.17 Bakterizidie unterschiedlicher Ceftriaxondosierungen gegenüber *N.go.* 1608/83
 Abb.18 Bakterizidie von Ceftriaxon (····· : 1000 mg; ——— 250 mg) gegenüber *N.go.* 1608/83
 Abb.19 Bakterizidie von Ceftriaxon (125 mg) gegenüber *N.go.* 1608/83
 Abb.20 Bakterizidie von Ceftriaxon (50 mg) gegenüber *N.go.* 1608/83
 Abb.21 Bakterizidie von Ceftriaxon (25 mg) gegenüber *N.go.* 1608/83
 Abb.22 Bakterizidie von Ofloxacin (600 mg oral) gegenüber *N.go.* 160/83
 Abb.23 Bakterizidie von Ofloxacin (600 mg oral) gegenüber *N.go.* 1608/83
- Tab. 1 Minimale Hemmkonzentrationen der Keime 160/83 und 1608/83
 Tab. 2 Volumina, Flußraten, Dosen und Konstanten der einzelnen Chemotherapeutika
 a) Cefodizim
 b) Ceftizoxim, Cefotiam, Ceftriaxon, Ofloxacin
 Tab. 3 Parameter der Bakterizidie von Cefodizim gegenüber *N.go.* 1608/83
 Tab. 4 Parameter der Bakterizidie von Ceftizoxim (1 g i.m., Plasmaspiegel) gegenüber *N.go.* 160/83 und *N.go.* 1608/83
 Tab. 5 Parameter der Bakterizidie von Cefotiam (1 g i.m., Plasmaspiegel) gegenüber *N.go.* 160/83 und *N.go.* 1608/83

8 DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr.med. Dr.h.c. O. Braun-Falco danke ich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, die Untersuchungen an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchzuführen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr.med. H.C. Korting für seine Beratung und seinen persönlichen Einsatz bei der Überwindung von Schwierigkeiten jedweder Art.

Frau Dr. Schäfer-Korting danke ich für die Diskussion pharmakokinetischer Aspekte.

Schließlich möchte ich mich bei den Medizinisch-Technischen Assistentinnen des Bakteriologischen Labors bedanken, besonders bei Frau Weishaar und Frau Kaspar, die mich bei der praktischen Durchführung der Experimente berieten.

9 LEBENSLAUF

Am 15. Februar 1961 wurde ich als Sohn der Eheleute Stefan und Renate Lukacs in Freiburg im Breisgau geboren.

Von 1967 bis 1971 besuchte ich die Rotbuchenschule in München und die Grundschule II in Unterhaching, danach den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Gymnasiums Unterhaching, wo ich 1980 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1980/81 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Im August 1984 begann ich mit den Experimenten, die meiner Dissertation zugrunde liegen.

Das Studium der Humanmedizin schloß ich am 29. April 1987 mit dem dritten Staatsexamen ab.

Meine Approbation als Arzt erhielt ich am 30. Juni 1987.

